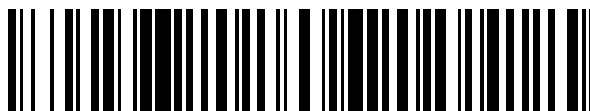


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 562**

51 Int. Cl.:

C07D 239/74	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
C07D 239/84	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/14	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61P 9/06	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61P 25/02	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 25/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2011 E 11784766 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2625169**

54 Título: **Compuestos de quinazolina como bloqueadores de canales de sodio**

30 Prioridad:

05.10.2010 US 390084 P

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

10.07.2015

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**GOEHRING, R., RICHARD;
TAFESSE, LAYKEA y
YAO, JIANGCHAO**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 540 562 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinazolina como bloqueadores de canales de sodio

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 **[0001]** Esta invención se sitúa en el campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos novedosos de quinazolilo sustituidos con arilo y heteroarilo, y al uso de estos compuestos como bloqueadores de canales de sodio (Na^+).

Técnica anterior

15 **[0002]** Los canales de sodio regulados por voltaje (VGSCs) se encuentran en todas las células excitables. En las células neuronales del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), los canales de sodio son responsables, principalmente, de la generación del rápido ascenso 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 lo tanto, la actividad adecuada de los canales de sodio es necesaria para una actividad normal de la neurona. En consecuencia, se cree que una actividad anormal de los canales de sodio es el trasfondo que subyace bajo diversos trastornos médicos (véase Hubner *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 11:2435-2445 (2002) para obtener una reseña general de trastornos hereditarios de canales iónicos) que incluyen epilepsia (Yogeeswari *et al.*, *Curr. Drug Target* 5:589-602 (2004)), arritmia (Noble, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 99:5755-5756 (2002)), miotonía (Cannon, *Kidney Int.* 57:772-779 (2000)) y dolor (Wood *et al.*, *J. Neurobiol.*, 61:55-71 (2004)).

25 **[0003]** Los VGSCs están compuestos por una subunidad α , que forma el núcleo del canal y que es responsable de la regulación dependiente del voltaje y de la permeación de iones, y por varias subunidades β auxiliares (véase, por ejemplo, Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7:144-158 (2008) and, Kyle y Ilyin, *J. Med. Chem.* 50:2583-2588 (2007)). Las subunidades α son proteínas grandes compuestas por cuatro dominios homólogos. Cada dominio contiene seis segmentos α -helicoidales de transmembrana. En la actualidad, hay 9 miembros conocidos de la familia de subunidades α de los canales de sodio regulados por voltaje. Las denominaciones de esta familia incluyen SCN x , SCN A_x y Na $_v$. x (véase la Tabla 1, más adelante). La familia de VGSC se ha dividido de manera filogenética en dos subfamilias, Na $_v$ 1. x (todas excepto SCN6A) y Na $_v$ 2. x (SCN6A). La subfamilia Na $_v$ 1. x puede dividirse de manera funcional en 2 grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo mediante tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y aquellos que son resistentes al bloqueo mediante tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

40 **[0004]** Existen 3 miembros del subgrupo de canales de sodio resistentes a TTX. El producto génico SCN5A (Na $_v$ 1.5, H1) se expresa prácticamente de manera exclusiva en tejido cardíaco, y se ha demostrado que es el trasfondo que subyace bajo diversas arritmias cardíacas y otros trastornos de la conducción (Liu *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* 3:173-179 (2003)). En consecuencia, los bloqueadores de Na $_v$ 1.5 han encontrado utilidad clínica en el tratamiento de dichos trastornos (Srivatsa *et al.*, *Curr. Cardiol. Rep.* 4:401-410 (2002)). Los restantes canales de sodio resistentes a TTX, Na $_v$ 1.8 (SCN10A, PN3, SNS) y Na $_v$ 1.9 (SCN11A, NaN, SNS2), se expresan en el sistema nervioso periférico y muestran una expresión preferencial en neuronas nociceptivas primarias. Las variantes genéticas humanas de estos canales no se han asociado con ningún trastorno clínico hereditario. Sin embargo, se ha observado la expresión aberrante de Na $_v$ 1.8 en el SNC de pacientes humanos con esclerosis múltiple (MS) y también en un modelo de roedor de MS (Black *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 97:11598-115602 (2000)). La prueba de implicación en la nocicepción es tanto por asociación (expresión preferencial en neuronas nociceptivas) como directa (inactivación (*knockout*) genética). Los ratones con Na $_v$ 1.8 nulo presentaban un comportamiento nociceptivo típico como respuesta a la estimulación nociva aguda, aunque poseían déficits significativos en el dolor referido y la hiperalgesia (Laird *et al.*, *J. Neurosci.* 22:8352-8356 (2002)).

50
TABLA 1
Familia génica de canales de sodio regulados por voltaje

Tipo	Símbolo del gen	Distribución tisular	IC ₅₀ TTX (nM)	Enfermedad asociada	Indicaciones
Na $_v$ 1.1	SCN1A	SNC/SNP	10	Epilepsia	Dolor, convulsiones, neurodegeneración
Na $_v$ 1.2	SCN2A	SNC	10	Epilepsia	Epilepsia, neurodegeneración
Na $_v$ 1.3	SCN3A	SNC	15	-	Dolor
Na $_v$ 1.4	SCN4A	Músculo esquelético	25	Miotonía	Miotonía
Na $_v$ 1.5	SCN5A	Músculo cardíaco	2.000	Arritmia	Arritmia
Na $_v$ 1.6	SCN8A	SNC/SNP	6	-	Dolor, trastornos del movimiento
Na $_v$ 1.7	SCN9A	SNP	25	Eritermalgia	Dolor
Na $_v$ 1.8	SCN10A	SNP	50.000	-	Dolor
Na $_v$ 1.9	SCN11A	SNP	1.000	-	Dolor

5 **[0005]** El VGSC Na_v1.7 (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo mediante tetrodotoxina y, preferentemente, se expresa en neuronas sensoriales y del sistema simpático periférico. El gen SCN9A se ha clonado a partir de varias especies, que incluyen humanos, ratas y conejos, y presenta un ~90% de identidad de los aminoácidos entre los genes humanos y de rata (Toledo-Aral *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 94:1527-1532 (1997)).

10 **[0006]** Existen cada vez más pruebas que sugieren que Na_v1.7 puede cumplir una función clave en varios estados de dolor, que incluyen dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones conducía a un aumento de los umbrales de dolor mecánico y térmico, y una reducción o anulación de respuestas de dolor inflamatorio (Nassar *et al.*, *Proc Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101:12706-12711 (2004)).

15 **[0007]** Se tienen noticias de que los agentes de bloqueo de canales de sodio son eficaces en el tratamiento de varios estadios de enfermedades, y han encontrado uso particular como anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y bupivacaína, y en el tratamiento de arritmias cardíacas, por ejemplo, propafenona y amiodarona, y epilepsia, por ejemplo, lamotrigina, fenitoína y carbamazepina (véase Clare *et al.*, *Drug Discovery Today* 5:506-510 (2000); Lai *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44:371-397 (2004); Anger *et al.*, *J. Med. Chem.* 44:115-137 (2001), y Catterall, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Se cree que cada uno de estos agentes actúa interfiriendo con el rápido influjo de iones de sodio.

20 **[0008]** Se ha demostrado que otros bloqueadores de canales de sodio, tales como BW619C89 y lifarizina, son neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115:1425-1432 (1995)).

25 **[0009]** También se ha informado de que los agentes bloqueadores de canales de sodio pueden ser útiles para el tratamiento del dolor, lo cual incluye el dolor agudo, crónico, inflamatorio, neuropático, y otros tipos de dolor, como dolor rectal, ocular y submandibular, típicamente asociados a un trastorno de dolor extremo paroxístico; véase, por ejemplo, Kyle y Ilyin., *J. Med. Chem.* 50:2583-2588 (2007); Wood *et al.*, *J. Neurobiol.* 61:55-71 (2004); Baker *et al.*, *TRENDS in Pharmacological Sciences* 22:27-31 (2001); y Lai *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 13:291-297 (2003); el tratamiento de trastornos neurológicos, como epilepsia, convulsiones, epilepsia con convulsiones febriles, epilepsia con convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas, trastornos de dolor hereditarios, por ejemplo, eritemalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, migraña hemipléjica familiar y trastorno del movimiento; y el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos, como autismo, atrofia cerebelosa, ataxia y retraso mental; véase, por ejemplo, Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7:144-158 (2008) y Meisler y Kearney, *J. Clin. Invest.* 115:2010-2017 (2005). Además de los usos clínicos mencionados anteriormente, la carbamazepina, la lidocaína y la fentoína se usan ocasionalmente para tratar el dolor neuropático, tal como de neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño en los nervios (Taylor y Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)). Además, en función de diversas similitudes entre el dolor crónico y tinnitus, (Moller, *Am. J. Otol.* 18:577-585 (1997); Tonndorf, *Hear. Res.* 28:271-275 (1987)) se ha propuesto considerar el tinnitus como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, *et al.*, *Tip.* 20:12-18 (1999)). De hecho, la lidocaína y la carbamazepina han demostrado ser eficaces para el tratamiento del tinnitus (Majumdar, B. *et al.*, *Clin. Otolaryngol.* 8:175-180 (1983); Donaldson, *Laryngol. Otol.* 95:947-951 (1981)).

45 **[0010]** Muchos pacientes con trastornos de dolor o bien agudo o bien crónico responden de manera deficiente a las terapias actuales contra el dolor, y son comunes el desarrollo de resistencia o la falta de sensibilidad a opioides. Además, muchos de los tratamientos disponibles en la actualidad presentan efectos secundarios no deseables.

50 **[0011]** Considerando la eficacia limitada y/o los efectos secundarios inaceptables de los agentes disponibles en la actualidad, existe una necesidad urgente de analgésicos más eficaces y seguros que actúen bloqueando los canales de sodio.

Breve resumen de la invención

55 **[0012]** La presente invención se refiere al uso de compuestos de quinazolilo representados por la Fórmula I, que se encuentra más adelante, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (que se denominan en conjunto en la presente "Compuestos de la invención"), como bloqueadores de canales de sodio (Na⁺).

60 **[0013]** La presente descripción también se refiere al tratamiento de un trastorno sensible a la modulación, en particular, el bloqueo de canales de sodio en un mamífero que padece un exceso de actividad en dichos canales, mediante la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención, como se describe en la presente.

[0014] Hasta el momento no se tiene noticia de los compuestos útiles de la presente invención. Por ello, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula I, así como a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0015] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos novedosos de Fórmula I, y a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, como moduladores, en particular, bloqueadores de canales de sodio.

5 **[0016]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para tratar el dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, entre otros, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico) mediante la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento. Específicamente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor mediante la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

10 **[0017]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para tratar apoplejía, daño neuronal causado por un traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal tras isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, administrando una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

15 **[0018]** Otro aspecto de la presente descripción es proporcionar una composición farmacéutica útil para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales iónicos de sodio, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención en una mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 **[0019]** Además, un aspecto de la presente invención es proporcionar un método para modular, preferentemente bloquear, canales de sodio en un mamífero, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de por lo menos un Compuesto de la invención.

25 **[0020]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la invención para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, entre otros, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico) en un mamífero.

30 **[0021]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un Compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal causado por un traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

35 **[0022]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar Compuestos de la invención radiomarcados y el uso de dichos compuestos como radioligandos en cualesquiera ensayos de unión competitiva y metodologías de cribado seleccionados apropiadamente. Por ello, la presente invención proporciona además un método para cribar un compuesto candidato en relación con su capacidad de unirse a un canal de sodio o a una subunidad de un canal de sodio usando un Compuesto de la invención radiomarcado. En ciertas formas de realización, el compuesto se marca radioactivamente con ^3H , ^{11}C o ^{14}C . Este ensayo de unión competitiva puede llevarse a cabo usando cualquier metodología seleccionada de manera adecuada. En una forma de realización, el método de cribado comprende i) la introducción de una concentración fija del compuesto radiomarcado en una preparación *in vitro* que comprende un canal de sodio, subunidad o fragmento solubles o asociados a la membrana, en condiciones que permiten que el compuesto radiomarcado se una al canal, subunidad o fragmento, respectivamente, para formar un conjugado; ii) la titulación de la mezcla con un compuesto candidato; y iii) la determinación de la capacidad del compuesto candidato de desplazar el compuesto radiomarcado con respecto a dicho canal, subunidad o fragmento.

40 **[0023]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero. En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo o preventivo del dolor, como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

45 **[0024]** Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de apoplejía, daño neuronal causado por un traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

5 [0025] Ventajas y formas de realización adicionales de la invención se expondrán, parcialmente, en la descripción que se encuentra más adelante, y se derivarán de la descripción, o pueden asimilarse al llevar a la práctica de la invención. Las ventajas y las formas de realización de la invención se percibirán y obtendrán por medio de los elementos y las combinaciones que se indican, en particular, en las reivindicaciones adjuntas.

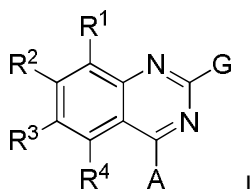
[0026] Debe entenderse que tanto el anterior sumario como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplificativos y explicativos y no limitan la invención según se reivindica.

10 Descripción detallada de la invención

[0027] Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de compuestos de Fórmula I, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como bloqueadores de canales de Na^+ . Considerando esta propiedad, los compuestos de Fórmula I, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el

15

[0028] Los compuestos útiles en este aspecto de la invención son compuestos representados por la Fórmula I:



20

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

25 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano; amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, carboxi, alcocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, (alquilsulfonilamino)alquilo, ureido, (aminocarbonil)alquilamino y (carboxialquil)amino;

25

G es G¹, G², G³ o G⁴, en donde

30

G¹ es -NR⁵R⁶, en donde

R⁵ es H, alquilo o NH₂,

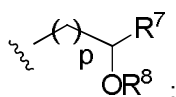
R⁶ es

- a) H,
- b) alquilo,
- 35 c) hidroxialquilo,
- d) (aminocarbonil)alquilo,
- e) (aminocarbonil)(hidroxil)alquilo;
- f) aminoalquilo,
- 40 g) alquilaminoalquilo,
- h) dialquilaminoalquilo,
- i) cicloalquilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
- 45 j) (cicloalquil)alquilo, en donde el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
- k) arilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
- 50 l) arilalquilo, en donde el grupo arilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
- 55 m) heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
- n) heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes,

cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano;

5 o) heterociclo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano; o
 10 p) heterocicloalquilo, en donde el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano; o

15 R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano;
 G^2 es



20 p es 0, 1 ó 2;
 R^7

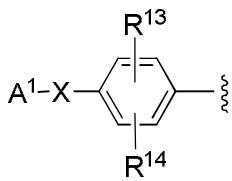
25 a) es $-(CH_2)_qOH$, en donde q es 0-5; o
 b) se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, amino, alquilamino, dialquilamino y alcoxi; y

R^8 es hidrógeno o un enlace (es decir, $-OR^8$ es =O);

30 G^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde el heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano; y

35 G^4 es $-OR^9$, en donde R^9 es alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano;

A es



40 en donde

45 A^1 es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

X es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ o $NH-$; y

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo.

50 **[0029]** En una forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se definieron anteriormente, siempre que cuando G es G^1 , donde R^5 es hidrógeno o alquilo y R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, y X es O, entonces dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no son alcoxi al mismo tiempo.

55 **[0030]** En una forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , es decir $-NR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

[0031] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁵ de G¹ es H, y R⁶ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

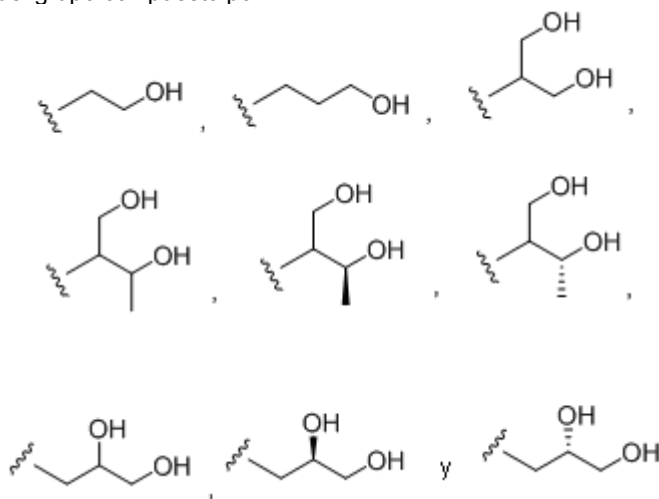
5 **[0032]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁵ de G¹ es alquilo y R⁶ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Los grupos alquilo útiles para R⁵ incluyen grupos C₁₋₆ alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, R⁵ es C₁₋₄ alquilo. Los grupos alquilo útiles para R⁶ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y sec-butilo, y típicamente, metilo y etilo.

10 **[0033]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁵ de G¹ es NH₂, y R⁶ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I.

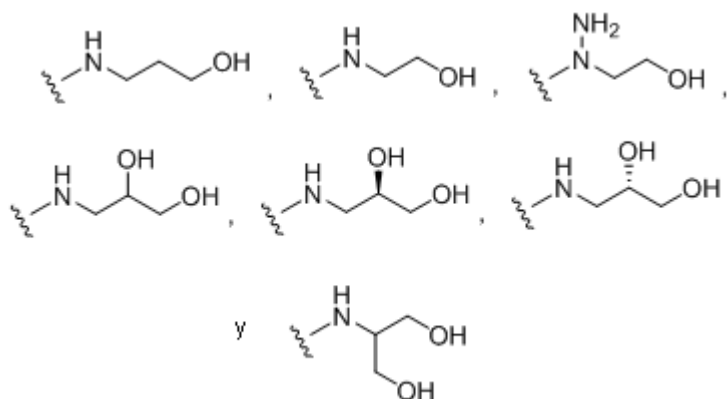
15 **[0034]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es hidrógeno, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G¹ es -NH₂ o -NH(NH₂).

20 **[0035]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es alquilo, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Los grupos alquilo útiles para R⁶ incluyen grupos C₁₋₆ alquilo de cadena lineal y cadena ramificada. Preferentemente, R⁶ es C₁₋₄ alquilo. Los grupos alquilo útiles para R⁶ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo y sec-butilo, y típicamente, metilo y etilo. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G¹ es -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(C₁₋₄ alquilo)(C₁₋₄ alquilo) o -N(NH₂)(C₁₋₄ alquilo).

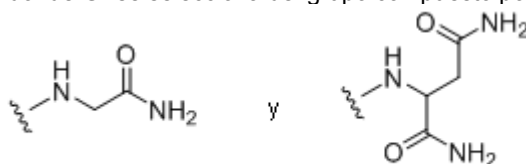
25 **[0036]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es hidroxialquilo, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. Los grupos hidroxialquilo útiles para R⁶ incluyen grupos mono-, di- y trihidroxialquilo de cadena lineal o cadena ramificada, y típicamente, grupos mono- y dihidroxialquilo de cadena lineal o cadena ramificada. Los grupos monohidroxialquilo útiles incluyen grupos monohidroxi(C₂₋₆)alquilo y, preferentemente, grupos monohidroxi(C₂₋₄)alquilo, tales como 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 3-hidroxi-1-metilpropilo, 2-hidroxi-1-butilo, 3-hidroxi-1-butilo, 4-hidroxi-1-butilo, 2-hidroxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1-metilpropilo. Los grupos dihidroxialquilo útiles incluyen grupos dihidroxi(C₂₋₆)alquilo y, preferentemente, grupos dihidroxi(C₂₋₄)alquilo, tales como 1,2-dihidroxi-1-metiletilo, 2,3-dihidroxi-1-metilpropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo y 1,3-dihidroxi-1-metilpropilo. En una forma de realización, R⁶ es cualquier hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es H. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es NH₂. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es C₁₋₄ alquilo. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, R⁵ es H, NH₂ o C₁₋₄ alquilo, y R⁶ se selecciona del grupo compuesto por:



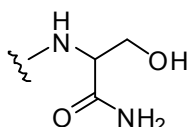
40 **[0037]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G¹ se selecciona del grupo compuesto por:



[0038] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es (aminocarbonil)alquilo, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos (aminocarbonil)alquilo útiles para R⁶ incluyen grupos mono- o di(aminocarbonil)alquilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos mono(aminocarbonil)alquilo útiles incluyen grupos mono(aminocarbonil)C₁₋₆ alquilo y, preferentemente, grupos mono(aminocarbonil)C₁₋₄ alquilo, tales como (aminocarbonil)metilo, 1-(aminocarbonil)etilo, 2-(aminocarbonil)etilo, 1-(aminocarbonil)propilo, 2-(aminocarbonil)propilo, 3-(aminocarbonil)propilo, 1-(aminocarbonil)butilo, 2-(aminocarbonil)butilo, 3-(aminocarbonil)butilo, 4-(aminocarbonil)butilo, 1-(aminocarbonil)-2-metilpropilo, 2-aminocarbonil-1-metiletilo y 2-aminocarbonil-1-metilpropilo. Los grupos di(aminocarbonil)alquilo útiles incluyen grupos di(aminocarbonil)(C₂₋₆)alquilo y, preferentemente, grupos di(aminocarbonil)(C₂₋₄)alquilo, tales como 1,2-di(aminocarbonil)etilo, 2,3-di(aminocarbonil)propilo, 2-(aminocarbonil)-1-(aminocarbonil)metil-etilo y 1,3-di(aminocarbonil)prop-2-ilo. En una forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es H. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es NH₂. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es C₁₋₄ alquilo. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G¹ se selecciona del grupo compuesto por:



[0039] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo útiles para R⁶ incluyen grupos(aminocarbonil)(hidroxi)alquilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo útiles incluyen grupos (aminocarbonil)(hidroxi)C₂₋₆ alquilo y, preferentemente, grupos (aminocarbonil)(hidroxi)C₂₋₄ alquilo, tales como 1-(aminocarbonil)-2-hidroxi-etilo, 2-(aminocarbonil)-2-hidroxi-etilo, 1-(aminocarbonil)-2-hidroxi-propilo, 1-(aminocarbonil)-3-hidroxi-propilo, 2-(aminocarbonil)-3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-3-(aminocarbonil)propilo, 1-(aminocarbonil)-2-hidroxi-butilo, 1-(aminocarbonil)-3-hidroxi-butilo, 1-(aminocarbonil)-4-hidroxi-butilo, 2-(aminocarbonil)-3-hidroxi-butilo, 2-(aminocarbonil)-4-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-3-(aminocarbonil)butilo, 2-hidroxi-4-(aminocarbonil)butilo, 3-hidroxi-4-(aminocarbonil)butilo, 1-(aminocarbonil)-2-(hidroximetil)propilo, 2-aminocarbonil-1-(hidroximetil)etilo y 2-aminocarbonil-1-(hidroximetil)propilo. En una forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es H. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es NH₂. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier grupo (aminocarbonil)(hidroxi)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es C₁₋₄ alquilo. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G¹ es



[0040] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es aminoalquilo, y R⁵ es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos aminoalquilo útiles para R⁶ incluyen grupos aminoalquilo de cadena lineal y ramificada. Los grupos aminoalquilo útiles incluyen grupos amino(C₁₋₆)alquilo y, preferentemente, grupos amino(C₁₋₄)alquilo, tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-aminobutilo, 2-aminobutilo, 3-aminobutilo, 4-aminobutilo, 2-amino-1-

metiletilo y 2-amino-1-metilpropilo. En una forma de realización, R^6 es cualquier aminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier aminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier aminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

5

[0041] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es alquilaminoalquilo, y R^5 es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilaminoalquilo útiles para R^6 incluyen grupos alquilaminoalquilo de cadena lineal y ramificada. Los grupos alquilaminoalquilo útiles incluyen grupos C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo y, preferentemente, grupos C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, tales como metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 1-metilaminopropilo, 2-metilaminopropilo, 3-metilaminopropilo, 1-metilaminobutilo, 2-metilaminobutilo, 3-metilaminobutilo, 4-metilaminobutilo, 2-metilamino-1-metiletilo y 2-metilamino-1-metilpropilo. En una forma de realización, R^6 es cualquier alquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier alquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier alquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

15

[0042] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es dialquilaminoalquilo, y R^5 es tal como se ha definido anteriormente. Los grupos dialquilaminoalquilo útiles para R^6 incluyen grupos dialquilaminoalquilo de cadena lineal y ramificada. Los grupos dialquilaminoalquilo útiles incluyen grupos di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-6})alquilo y, preferentemente, grupos di(C_{1-2} alquil)amino(C_{1-4})alquilo, tales como dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 1-dimetilaminobutilo, 2-dimetilaminobutilo, 3-dimetilaminobutilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-dimetilamino-1-metiletilo y 2-dimetilamino-1-metilpropilo. En una forma de realización, R^6 es cualquier dialquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es dimetilamino(C_{2-4})alquilo, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier dialquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier dialquilaminoalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

25

[0043] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es cicloalquilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^6 es C_{3-6} cicloalquilo no sustituido. En otra forma de realización, R^6 es C_{3-6} cicloalquilo sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo cicloalquilo incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4}) alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcóxicarbonilo y ciano; y preferentemente, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcóxicarbonilo y ciano. Los grupos C_{3-6} cicloalquilo útiles incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, R^6 es cualquier cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

45

[0044] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es (cicloalquil)alquilo, en donde el grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquil-aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^6 es (C_{3-6} cicloalquil)alquilo no sustituido y, preferentemente, (C_{3-6} cicloalquil)(C_{1-6})alquilo no sustituido. En otra forma de realización, R^6 es (C_{3-6} cicloalquil)alquilo y, preferentemente, (C_{3-6} cicloalquil)(C_{1-6})alquilo, en donde el C_{3-6} cicloalquilo está sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo cicloalquilo incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcóxicarbonilo y ciano; y preferentemente C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcóxicarbonilo y ciano. Los grupos (C_{3-6} cicloalquil)(C_{1-6})alquilo útiles incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo, en donde el grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, R^6 es cualquier

60

(cicloalquil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier (cicloalquil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier (cicloalquil)alquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

5 **[0045]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es arilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^6 es C_{6-14} arilo no sustituido y, preferentemente, C_{6-12} arilo. En
10 otra forma de realización, R^6 es C_{6-14} arilo y, preferentemente, C_{6-12} arilo, sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo arilo incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo y ciano; y preferentemente, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxycarbonilo y ciano. Los grupos C_{6-12} arilo útiles incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, R^6 es cualquier arilo tal como se ha
20 definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier arilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier arilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

[0046] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es arilalquilo, en donde el grupo arilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^6 es C_{6-14} aril(C_{1-6})alquilo no sustituido y, preferentemente, C_{6-12} aril(C_{1-4})alquilo. En otra forma de realización, R^6 es C_{6-14} aril(C_{1-6})alquilo y, preferentemente, C_{6-12} aril(C_{1-4})alquilo, sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo arilo incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo y ciano; y preferentemente, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxycarbonilo y ciano. Los grupos C_{6-12} aril(C_{1-4})alquilo útiles incluyen fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, bifenilmetilo, 2-bifeniletilo, en donde el grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, R^6 es cualquier arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

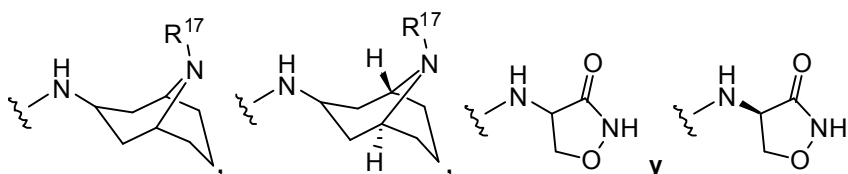
[0047] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^6 es heteroarilo no sustituido y, preferentemente, heteroarilo de 5 ó 6 miembros no sustituido. En otra forma de realización, R^6 es heteroarilo y, preferentemente, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. Los sustituyentes para el grupo heteroarilo útiles incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo y ciano; y preferentemente, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxi, hidroxi(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxycarbonilo y ciano. Los grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros útiles incluyen grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tal como pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo y 1H-1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo), isooxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo,

pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo) y pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es H. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es NH₂. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es C₁₋₄ alquilo.

[0048] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En una forma de realización, R⁶ es heteroaril(C₁₋₆)alquilo no sustituido y, preferentemente, heteroaril(C₁₋₄)alquilo de 5 ó 6 miembros no sustituido. En otra forma de realización, R⁶ es heteroaril(C₁₋₆)alquilo y, preferentemente, heteroaril(C₁₋₄)alquilo de 5 ó 6 miembros, sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo heteroarilo incluyen C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, amino, amino(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₆ alcoxycarbonilo y ciano; y preferentemente, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alcoxi, hidroxilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilo, amino, amino(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₄ alcoxycarbonilo y ciano. Los grupos heteroarilo útiles de 5 ó 6 miembros en el grupo heteroarilalquilo incluyen grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tales como pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo y 1H-1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo), isooxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo) y pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo típicos para R⁶ incluyen, por ejemplo, imidazol-1-ilmetilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 4-(imidazol-1-il)butilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-(1H-imidazol-2-il)etilo, 3-(1H-imidazol-2-il)propilo, 4-(1H-imidazol-2-il)butilo, 2H-imidazol-4-ilmetilo, 2-(2H-imidazol-4-il)etilo, 3-(2H-imidazol-4-il)propilo, 4-(2H-imidazol-4-il)butilo, pirrol-1-ilmetilo, 2-(pirrol-1-il)etilo, 3-(pirrol-1-il)propilo, 4-(pirrol-1-il)butilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propilo, 4-(1,2,3-triazol-1-il)butilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)butilo, piridin-2-ilmetilo, 2-(piridin-2-il)etilo, 3-(piridin-2-il)propilo y 4-(piridin-2-il)butilo. En una forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es H. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es NH₂. En otra forma de realización, R⁶ es cualquier heteroarilalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R⁵ es C₁₋₄ alquilo.

[0049] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G¹, y en donde R⁶ de G¹ es heterociclo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En una forma de realización, el heterociclo es un sistema anular monocíclico de 3 a 7 miembros. En otra forma de realización, el heterociclo es un sistema anular bicíclico de 7 a 10 miembros. En una forma de realización, R⁶ es heterociclo no sustituido de 3 a 7 miembros y, preferentemente, heterociclo no sustituido de 5 ó 6 miembros. En una forma de realización, R⁶ es heterociclo no sustituido de 7 a 10 miembros. En otra forma de realización, R⁶ es un heterociclo de 3 a 7 miembros y, preferentemente, un heterociclo de 5 ó 6 miembros, sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. En otra forma de realización, R⁶ es un heterociclo de 7 a 10 miembros sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo heterociclo incluyen C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, amino, amino(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₆ alcoxycarbonilo y ciano; y preferentemente, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alcoxi, hidroxilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilo, amino, amino(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₄ alcoxycarbonilo y ciano. Los grupos heterociclo útiles de 5 ó 6 miembros incluyen grupos heterociclo de 5 ó 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tales como pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo y imidazolidin-4-ilo), 2-oxo-imidazolidinilo (por ejemplo, 2-oxo-imidazolidin-

1-ilo y 2-oxo-imidazolidin-4-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo), isoxazolidinilo (por ejemplo, isoxazolidin-2-ilo, isoxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-4-ilo y isoxazolidin-5-ilo), 3-oxo-isoxazolidinilo (por ejemplo, 3-oxo-isoxazolidin-2-ilo y 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo y pirazolidin-4-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-3-ilo, 2-oxo-piperidin-5-ilo y 2-oxo-piperidin-6-ilo) y hexahidropirimidinilo (por ejemplo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexa-hidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo y hexahidropirimidin-5-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-3-ilo y piperazin-4-ilo) y morfolinilo (por ejemplo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclo útiles de 7 a 10 miembros para R^6 incluyen 9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo, el cual puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente. Otros grupos heterociclo útiles de 7 a 10 miembros para R^6 incluyen endo-8-ter-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo y 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo. En una forma de realización, R^5 es cualquier heterociclo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier heterociclo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier heterociclo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo. En otra forma de realización, R^6 es 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo, y R^5 es como se definió para la Fórmula I. En otra forma de realización, R^6 es endo-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo, y R^5 es como se definió para la Fórmula I. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G^1 se selecciona del grupo compuesto por

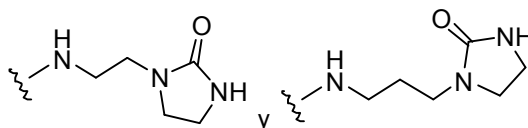


en donde R^{17} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo y, típicamente, metilo o etilo.

[0050] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es heterocicloalquilo, en donde el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano. En una forma de realización, el grupo heterociclo en el heterocicloalquilo es un sistema anular monocíclico de 3 a 7 miembros. En otra forma de realización, el grupo heterociclo en el heterocicloalquilo es un sistema anular bicíclico de 7 a 10 miembros. En una forma de realización, R^6 es heterocicloalquilo, en donde el grupo heterociclo es un heterociclo de 3 a 7 miembros no sustituido y, preferentemente, heterociclo de 5 ó 6 miembros no sustituido. En una forma de realización, R^6 es heterocicloalquilo, en donde el grupo heterociclo es un heterociclo de 7 a 10 miembros no sustituido. En una forma de realización, R^6 es heterociclo(C_{1-6})alquilo no sustituido y, preferentemente, heterociclo(C_{1-4})alquilo de 5 ó 6 miembros no sustituido. En otra forma de realización, R^6 es heterociclo(C_{1-6})alquilo y, preferentemente, heterociclo(C_{1-4})alquilo de 5 ó 6 miembros, en donde el heterociclo está sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles para el heterociclo del grupo heterocicloalquilo incluyen C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcocarbonilo y ciano; y preferentemente, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, amino-carbonilo, carboxi, C_{1-4} alcocarbonilo y ciano. Los grupos heterociclo útiles de 5 ó 6 miembros en el heterocicloalquilo incluyen grupos heterociclo de 5 ó 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tales como pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo y imidazolidin-4-ilo), 2-oxo-imidazolidinilo (por ejemplo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo y 2-oxo-imidazolidin-4-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo y oxazolidin-5-ilo), isooxazolidinilo (por ejemplo, isoxazolidin-2-ilo, isoxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-4-ilo y isoxazolidin-5-ilo), 3-oxo-isoxazolidinilo (por ejemplo, 3-oxo-isoxazolidin-4-ilo y 3-oxo-isoxazolidin-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo y pirazolidin-4-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-3-ilo, 2-oxo-piperidin-5-ilo y 2-oxo-piperidin-6-ilo) y hexahidropirimidinilo (por ejemplo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo y hexahidropirimidin-5-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo o piperazin-3-ilo) y morfolinilo (por ejemplo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. En otra forma de realización, R^6 es heterociclo(C_{1-6})alquilo, en donde el heterociclo es un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros. En esta forma de realización, los grupos heterociclo útiles de 7 a 10 miembros incluyen 9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo, el cual puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente. Otros grupos heterociclo útiles de 7 a 10 miembros incluyen endo-8-ter-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo, 8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo y endo-9-metil-9-azabicyclo-[3,3,1]nonan-3-ilo. En una forma de realización, R^6 es cualquier

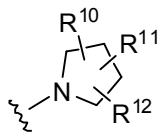
heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es H. En otra forma de realización, R^6 es cualquier heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es NH_2 . En otra forma de realización, R^6 es cualquier heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y R^5 es C_{1-4} alquilo.

5 **[0051]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es heterociclo(C_{1-4})alquilo, en donde el heterociclo se selecciona del grupo compuesto por pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, cualquiera de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo compuesto por alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcóxicarbonilo, y R^5 es tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I. En una forma de realización, R^5 es H. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^6 de G^1 es 2-oxo-imidazolidin-1-il-(C_{1-4})alquilo, como específicamente 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , que se selecciona del grupo compuesto por



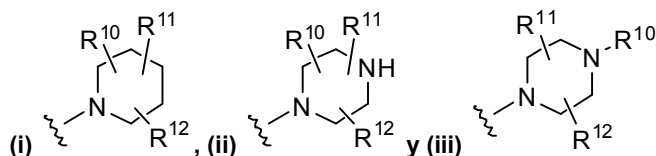
15 **[0052]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano. Los sustituyentes útiles en el anillo heterocíclico incluyen oxo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, halo(C_{1-6})alcoxi, hidroxilo, hidroxio(C_{1-6})alquilo, amino, amino(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alquilamino(C_{1-6})alquilo, di(C_{1-4})alquilamino(C_{1-6})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-6} alcóxicarbonilo y ciano; y preferentemente, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxio(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcóxicarbonilo y ciano. En una forma de realización, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, tal como por ejemplo, pirrolidin-1-ilo o imidazolidin-1-ilo, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente. En otra forma de realización, R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, tal como por ejemplo piperidin-1-ilo o piperazin-1-ilo, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido tal como se ha definido anteriormente.

35 **[0053]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 que tiene la estructura



40 en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxio(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcóxicarbonilo y ciano; y típicamente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, amino, dimetilamino, dietilamino, metilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

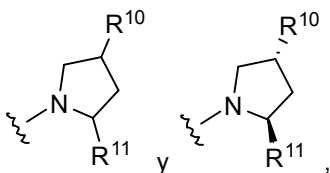
50 **[0054]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y G^1 se selecciona del grupo compuesto por



5 en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcocarbonilo y ciano; y típicamente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluoro-metoxi, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, amino, dimetilamino, dietilamino, metilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, aminocarbonilo, carboxi, ciano, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, siempre que cuando G^1 sea (iii), entonces R^{10} es diferente de hidrógeno.

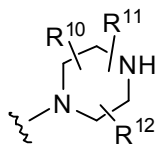
10 **[0055]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , en donde R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, que está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcoxi-carbonilo; preferentemente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y C_{1-4} alcocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

20 **[0056]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde G^1 se selecciona del grupo compuesto por:



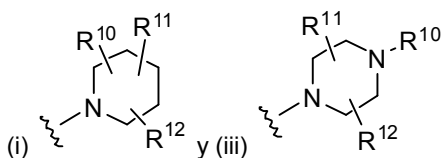
25 en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcocarbonilo; preferentemente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y C_{1-4} alcocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. En una forma de realización, R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, y R^{11} es tal como se ha definido anteriormente. En otra forma de realización, R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, y R^{11} se selecciona del grupo compuesto por aminocarbonilo y C_{1-4} alcocarbonilo.

35 **[0057]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde G^1 es



40 en donde tanto R^{10} como R^{11} son hidrógeno, y R^{12} se selecciona del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcocarbonilo; preferentemente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y C_{1-4} alcocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, aminocarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. En otra forma de realización, R^{12} es oxo. En otra forma de realización, G^1 es 3-oxo-piperazinilo.

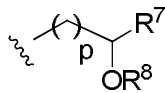
45 **[0058]** En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G^1 , y en donde G^1 se selecciona del grupo compuesto por



50 en donde tanto R^{11} como R^{12} son hidrógeno, y R^{10} se selecciona del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcocarbonilo; preferentemente, cada uno se selecciona de manera

independiente del grupo compuesto por oxo, C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y C₁₋₄ alcocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por oxo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, aminocarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. En una forma de realización, G¹ es (i), y R¹⁰ está en la posición 4 del anillo de piperidinilo.

[0059] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G²:



en donde p, R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

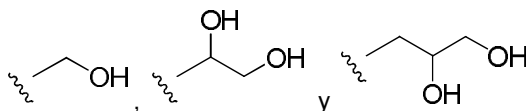
[0060] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde R⁷ de G² es -(CH₂)_qOH, en donde q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y R⁸ es tal como se ha definido anteriormente. Típicamente, q es 0, 1, 2 ó 3. Más típicamente, q es 0, 1 ó 2, y específicamente, q es 0 ó 1. En una forma de realización, R⁷ es -(CH₂)_qOH tal como se ha definido anteriormente, y R⁸ es hidrógeno. En otra forma de realización, R⁷ es -(CH₂)_qOH tal como se ha definido anteriormente, y R⁸ es un enlace.

[0061] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde R⁷ de G² es hidrógeno, amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxi. En una forma de realización, R⁷ de G² es hidrógeno. En otra forma de realización, R⁷ de G² es amino. En otra forma de realización, R⁷ de G² es alquilamino, preferentemente, C₁₋₆ alquilamino, con mayor preferencia, C₁₋₄ alquilamino, tal como metilamino, etilamino, propilamino y butilamino. En otra forma de realización, R⁷ de G² es dialquilamino, preferentemente, di(C₁₋₆)alquilamino y, con mayor preferencia, di(C₁₋₄)alquilamino, tal como dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, metilpropilamino, etilpropilamino y dipropilamino. En otra forma de realización, R⁷ de G² es alcoxi, preferentemente, C₁₋₆ alcoxi y, con mayor preferencia, C₁₋₄ alcoxi, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y ter-butoxi.

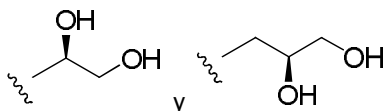
[0062] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde R⁸ de G² es hidrógeno.

[0063] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde R⁸ de G² es un enlace (—OR⁸ es =O).

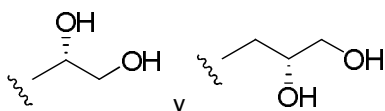
[0064] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde G² se selecciona del grupo compuesto por:



[0065] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde G² se selecciona del grupo compuesto por:



[0066] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde G² se selecciona del grupo compuesto por:



[0067] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde G² es -C(=O)NH₂.

[0068] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G², y en donde G² es -C(=O)OH o -C(=O)O(C₁₋₄)alquilo, tal como, por ejemplo, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ o -C(=O)OCH₂CH₂CH₃.

[0069] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G³, es decir un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde el heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, aciloxi y ciano. Los sustituyentes útiles para el grupo heteroarilo incluyen C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, amino, amino(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₆ aciloxi y ciano; y preferentemente, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, amino, amino(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₄ aciloxi y ciano. Los grupos heteroarilo útiles de 5 y 6 miembros incluyen grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tal como pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo y 1H-1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo) y pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente.

[0070] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G³, y en donde G³ es piridinilo (piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, aciloxi y ciano; y preferentemente, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, amino, amino(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₆ aciloxi y ciano; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, amino, amino(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₄ aciloxi y ciano. En otra forma de realización, Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G³ y G³ es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo sustituido con ciano o aminocarbonilo.

[0071] En otra forma de realización, Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G⁴, y G⁴ es -OR⁹, en donde R⁹ es alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alcocicarbonilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, aciloxi y ciano. En una forma de realización, R⁹ es alquilo, preferentemente, C₁₋₆ alquilo, y con mayor preferencia, C₁₋₄ alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terbutilo. En otra forma de realización, R⁹ es arilo, preferentemente, C₆₋₁₄ arilo, y con mayor preferencia, C₆₋₁₂ arilo, tal como fenilo, naftilo y bifenilo, no sustituido o sustituido con uno o más, preferentemente 1 ó 2, sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, aciloxi y ciano. En otra forma de realización, R⁹ es heteroarilo, preferentemente, heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, aciloxi y ciano. Los grupos heteroarilo útiles de 5 ó 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno incluyen pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo y 1H-1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 1H-1,2,4-triazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo) y pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido anteriormente. Los sustituyentes útiles para los grupos arilo y heteroarilo incluyen C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, amino, amino(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₆)alquilo, di(C₁₋₄)alquilamino(C₁₋₆)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₆ aciloxi y ciano; y preferentemente, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, amino, amino(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alquilamino(C₁₋₄)alquilo, di(C₁₋₂)alquilamino(C₁₋₄)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C₁₋₄ aciloxi y ciano.

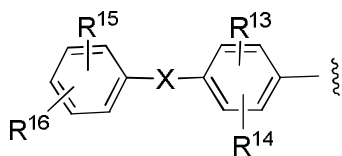
[0072] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde G es G⁴, y en donde G⁴ es piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi o piridin-4-iloxi no sustituido.

[0073] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, A¹ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo típicos para A¹ incluyen grupos heteroarilo de 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, tal como piridilo (piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirimidinilo (pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo o pirimidin-6-ilo), piridazinilo (piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo o piridazin-6-ilo) y pirazinilo (pirazin-2-ilo o pirazin-3-ilo). En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A¹ es piridilo no sustituido o sustituido, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. En otra forma de realización, A¹ es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo (por ejemplo, C₁₋₄ alquilo, tal como metilo o etilo), haloalquilo (por ejemplo, halo(C₁₋₄)alquilo, tal como trifluorometilo) y halógeno.

[0074] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A¹ es un arilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, A¹ es fenilo no sustituido. En otra forma de realización, A¹ es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; preferentemente cada sustituyente se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alcoxi(C₁₋₆)alquilo, ureido, C₁₋₆ acilamino, tiol, C₁₋₆ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; y con mayor preferencia, cada sustituyente se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alcoxi(C₁₋₄)alquilo, ureido, C₁₋₄ acilamino, tiol, C₁₋₄ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄ alcoxi, carboxi y aminocarbonilo. Típicamente, los 1, 2 ó 3 sustituyentes se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₄ alquilo, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano y C₁₋₄ alcoxi, y más típicamente se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por fluoro, bromo, trifluorometilo y ciano. En una forma de realización, A¹ es fenilo sustituido en la posición 4. En esta forma de realización, el sustituyente es típicamente halógeno, ciano o haloalquilo, tal como trihaloalquilo y, específicamente, trifluorometilo. En una forma de realización, A¹ es fenilo sustituido con dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, en las posiciones 3 y 4. En esta forma de realización, los dos sustituyentes se seleccionan de manera independiente del grupo compuesto por halógeno, ciano y haloalquilo (tal como trihaloalquilo y, específicamente, trifluorometilo). En una forma de realización, A¹ es fenilo sustituido con ciano y trifluorometilo en las posiciones 3 y 4 del grupo fenilo, respectivamente.

[0075] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde X es —O—, —S— o —SO₂—. Compuestos típicos de la presente invención incluyen aquellos en donde X es —O— o —S—. En otra forma de realización, compuestos de la invención son aquellos donde X es —O—.

[0076] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A' que tiene la estructura



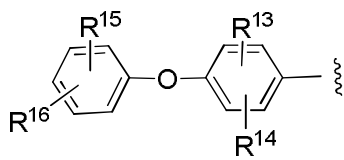
en donde

X es —O—, —S—, —SO—, —SO₂—, —CH₂— o —NH—; y R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; preferentemente, cada uno de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alcoxi(C₁₋₆)alquilo, ureido, C₁₋₆ acilamino, tiol, C₁₋₆ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno de R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alcoxi(C₁₋₄)alquilo, ureido, C₁₋₄ acilamino, tiol, C₁₋₄ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄ alcoxi, carboxi y aminocarbonilo. Típicamente, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano y C₁₋₄ alcoxi. Más típicamente,

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, fluro, bromo, trifluorometilo y ciano. En este aspecto de la invención, los compuestos útiles en la presente invención son aquellos en donde X es —O— o —S—. En una forma de realización, tanto R^{13} como R^{14} son hidrógeno, y R^{15} y R^{16} son como se definieron anteriormente.

5

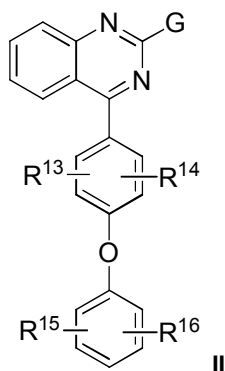
[0077] En otra forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A' que tiene la estructura



10 en donde

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; preferentemente, cada uno de R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquinilo, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, hidroxio(C_{1-6})alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxio(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alcoxi(C_{1-6})alquilo, ureido, C_{1-6} acilamino, tiol, C_{1-6} aciloxi, azido, mercapto(C_{1-6})alquilo, C_{1-6} alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; y con mayor preferencia, cada uno de R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquinilo, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, hidroxio(C_{1-4})alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxio(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alcoxi(C_{1-4})alquilo, ureido, C_{1-4} acilamino, tiol, C_{1-4} aciloxi, azido, mercapto(C_{1-4})alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi y aminocarbonilo. Típicamente, R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se definieron anteriormente para A'. En una forma de realización, tanto R^{13} como R^{14} son hidrógeno, y R^{15} y R^{16} son como se definieron anteriormente.

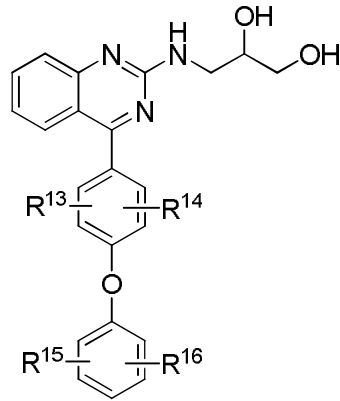
[0078] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A'', y R^1 a R^4 son hidrógeno, de manera que dichos Compuestos de la invención tienen la Fórmula II:



30 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde G es como se definió con respecto a la Fórmula I, y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo. Las definiciones preferidas para R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son las que se describieron anteriormente con respecto a la Fórmula I.

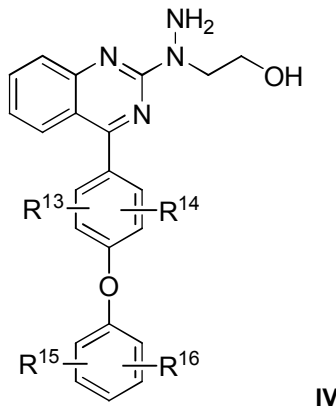
35

[0079] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A'', R^1 a R^4 son, cada uno de ellos, hidrógeno, y G es G^1 , en donde dichos Compuestos de la invención tienen la Fórmula III:



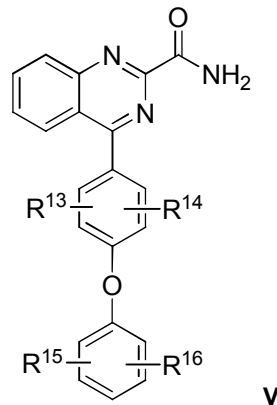
5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se definieron anteriormente para la Fórmula I o II. Las definiciones preferidas para R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son las que se describieron anteriormente con respecto a la Fórmula I o II.

[0080] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A", R^1 a R^4 son hidrógeno, y G es G^1 , donde dichos Compuestos de la invención tienen la Fórmula IV:



10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se definieron con respecto a la Fórmula II.

15 **[0081]** En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde A es A", R^1 a R^4 son hidrógeno, y G es G^2 , donde dichos Compuestos de la invención tienen la Fórmula V:



20 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} son como se definieron con respecto a la Fórmula I o II.

[0082] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención incluyen compuestos de cualquiera de las

Fórmulas II a V, en donde tanto R¹³ como R¹⁴ son hidrógeno, y R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo (incluyendo monohidroxialquilo y dihidroxialquilo), hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo. Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, C₁₋₄ alcoxi y carboxi, y más típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, fluoro, bromo, trifluorometilo y ciano. En una forma de realización, R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son, cada uno de ellos, hidrógeno. En otra forma de realización, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno, y R¹⁶ es alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi o aminocarbonilo; preferentemente, R¹⁶ es C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, halógeno, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₄ alcoxi(C₁₋₆)alquilo, ureido, C₁₋₆ acilamino, tiol, C₁₋₆ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alcoxi, carboxi o aminocarbonilo; y con mayor preferencia, R¹⁶ es C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₁₋₄ alquino, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₂ alcoxi(C₁₋₄)alquilo, ureido, C₁₋₄ acilamino, tiol, C₁₋₄ aciloxi, azido, mercapto(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄ alcoxi, carboxi o aminocarbonilo. Típicamente, R¹⁶ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, halógeno, halo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, y C₁₋₄ alcoxi. Más típicamente, R¹⁶ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, fluoro, bromo, trifluorometilo y ciano. En una forma de realización, R¹⁶ está en la posición 4 del anillo de fenilo (es decir, en la posición para). En esta forma de realización, el sustituyente es típicamente halógeno, específicamente, fluoro, ciano o haloalquilo, tal como trihaloalquilo y, específicamente, trifluorometilo. En una forma de realización, tanto R¹³ como R¹⁴ son hidrógeno, y R¹⁵ y R¹⁶, que pueden ser iguales o diferentes, están en las posiciones 3 y 4 del anillo de fenilo (es decir, en las posiciones meta y para). En esta forma de realización, típicamente R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, de manera independiente, del grupo compuesto por halógeno, ciano y haloalquilo (tal como trihaloalquilo y, específicamente, trifluorometilo).

[0083] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alquilo, ciano, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆)alquilamino, C₁₋₆ alcoxi, aminocarbonilo, C₁₋₆ alquilaminocarbonilo, di(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilcarboniloxi, carboxi, aminosulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, (C₁₋₆ alquilsulfonilamino)(C₁₋₆)alquilo, ureido, (aminocarbonil)(C₁₋₆)alquilamino y (carboxi(C₁₋₆)alquil)amino; con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₄)alquilo, ciano, amino, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄)alquilamino, C₁₋₄ alcoxi, aminocarbonilo, C₁₋₄ alquilaminocarbonilo, di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquilcarboniloxi, carboxi, aminosulfonilo, C₁₋₄ alquilsulfonilamino, (C₁₋₄ alquilsulfonilamino)(C₁₋₄)alquilo, ureido, (aminocarbonil)(C₁₋₄)alquilamino y (carboxi(C₁₋₄)alquil)amino; y con mayor preferencia, cada uno se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, halo(C₁₋₂)alquilo, ciano, amino, C₁₋₂ alquilamino, di(C₁₋₂)alquilamino, C₁₋₂ alcoxi, aminocarbonilo, C₁₋₂ alquilaminocarbonilo, di(C₁₋₂)alquilaminocarbonilo, C₁₋₂ alquilcarbonilamino, C₁₋₂ alquilcarboniloxi, carboxi, aminosulfonilo, C₁₋₂ alquilsulfonilamino, (C₁₋₂ alquilsulfonilamino)(C₁₋₂)alquilo, ureido, (aminocarbonil)(C₁₋₂)alquilamino y (carboxi(C₁₋₂)alquil)amino.

[0084] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, carboxi, aminocarbonilo, amino, aminosulfonilo, metilsulfonilamino, ureido, -NHCH₂COOH, -NHCH₂CONH₂ y -CH₂NHSO₂Me. En otra forma de realización, los Compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

[0085] Cada uno de los sustituyentes opcionales unidos a anillos de arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo toma el lugar de un átomo de hidrógeno que, de lo contrario, estaría presente en cualquier posición en los anillos de arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo, respectivamente.

[0086] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención incluyen:

N¹-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina;
 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)etanol;
 (S)-2-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]quinazolin-2-ilamino]-3-hidroxi-propionamida;
 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-2-ona;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina;
 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-quinazolin-2-il)-pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(1-metilhidrazinil)quinazolina;
 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolina;
 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperidin-4-ol;
 2-(4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina;

(S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;
 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo;
N-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina;
*N*¹-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-*N*³,*N*³-dimetilpropan-1,3-diamina;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-*N*-metilquinazolin-2-amina;
 (*R*)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propan-1,2-diol;
 (*S*)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propan-1,2-diol;
 (*S*)-2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)succinamida;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-*N*-((1*R*,3*S*,5*S*)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)quinazolin-2-amina;
 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propan-1,3-diol;
 1-(2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona;
 2-(1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)hidrazinil)etanol;
 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)acetamida;
 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0087] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención incluyen:

4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxamida;
 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxilato de etilo;
 ácido 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxílico;
 (S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)etan-1,2-diol;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0088] En otra forma de realización, los Compuestos de la invención incluyen:

2-etoxi-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-quinazolina;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin-2-iloxi)quinazolina;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

[0089] Los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos C₁₋₁₀ alquilo de cadena lineal y ramificada. Los grupos C₁₋₁₀ alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos C₁₋₆ alquilo de cadena lineal y grupos C₃₋₆ alquilo de cadena ramificada. Los grupos C₁₋₆ alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos C₂₋₆ alquilo de cadena lineal y grupos C₃₋₆ alquilo de cadena ramificada. Los grupos C₂₋₆ alquilo típicos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una forma de realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos C₁₋₄ alquilo de cadena lineal y grupos C₃₋₄ alquilo de cadena ramificada. Los grupos C₁₋₄ alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo.

[0090] Los grupos cicloalquilo útiles se seleccionan de grupos de hidrocarburos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen de un a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, C₃-C₁₂ cicloalquilo) o el número de carbonos designados. En una forma de realización, el cicloalquilo tiene uno o dos anillos. En otra forma de realización, el cicloalquilo es un C₃-C₈ cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalino, adamantilo y similares. En una forma de realización, el grupo cicloalquilo contiene un enlace doble. Preferentemente, los grupos cicloalquilo que contienen un enlace doble tienen de cuatro a doce átomos de carbono (es decir, C₄-C₁₂ cicloalqueno). Los grupos cicloalquilo de ejemplo que contienen un enlace doble incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, entre otros. En otra forma de realización, el grupo cicloalquilo contiene dos enlaces dobles. Preferentemente, los grupos cicloalquilo que contienen dos enlaces dobles tienen de cinco a doce átomos de carbono (es decir, C₅-C₁₂ cicloalcadienilo). Los grupos cicloalquilo de ejemplo que tienen dos enlaces dobles incluyen ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclononadienilo, ciclodecadienilo, entre otros.

[0091] Los grupos alqueno útiles se seleccionan de grupos C₂₋₆ alqueno de cadena lineal y ramificada, preferentemente, C₂₋₄ alqueno. Los grupos C₂₋₆ alqueno típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, *sec*-butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos C₂₋₄ alqueno típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y *sec*-butenilo.

[0092] Los grupos alquino útiles se seleccionan de grupos C₂₋₆ alquino de cadena lineal y ramificada, preferentemente, C₂₋₄ alquino. Los grupos C₂₋₆ alquino típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo,

pentinilo y hexinilo. Los grupos C₁₋₄ alquínilo típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

[0093] Los grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados sustituidos por uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y triclorometilo).

[0094] Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, tales como grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, y especialmente, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo).

[0095] Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, ter-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi).

[0096] Los grupos alcoxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi antes mencionados (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, ter-butoximetilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo y pentiloximetilo).

[0097] Los grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos C₁₋₁₀ haloalquilo antes mencionados (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi).

[0098] Los grupos (cicloalquil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo antes mencionados (por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y similares).

[0099] Los grupos arilo útiles son C₆₋₁₄ arilo, especialmente C₆₋₁₀ arilo. Los grupos C₆₋₁₄ arilo típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo, con mayor preferencia, grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

[0100] Los grupos ariloxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos arilo antes mencionados (por ejemplo, fenoxi).

[0101] Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos por cualquiera de los grupos arilo antes mencionados (por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares).

[0102] Los grupos aralquilo útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos arilalquilo antes mencionados (por ejemplo, benciloxi).

[0103] El término "heteroarilo" o "heteroaromático", según se usa en la presente, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos del anillo, con 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica, y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, ó 4 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. Los grupos heteroarilo típicos incluyen tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo y isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo).

[0104] Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo antes mencionados (por ejemplo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-1-iletilo, imidazol-1-ilpropilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-3-iletilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-4-iletilo y similares).

[0105] Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan en la presente para significar un sistema anular monocíclico de 3 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, saturado o total o parcialmente insaturado, que está compuesto por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo compuesto por O, N y S, en

donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, e incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos se fusiona a un anillo de benceno, y en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. En una forma de realización, el anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros es un anillo no aromático o bien saturado o bien insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona, de manera independiente, de nitrógeno, que puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros se puede unir mediante un átomo de nitrógeno o carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, que puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros se puede unir mediante un átomo de nitrógeno o carbono. Los ejemplos incluyen, entre otros, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, isoxazolidinilo, 3-oxo-isoxazolidinilo, tetrahydrothienilo, imidazolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, endo-8-ter-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, benzodiazepinas y similares.

[0106] Los grupos heterocicloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos por cualquiera de los grupos heterocíclicos antes mencionados (por ejemplo, (pirrolidin-2-il)metilo, (pirrolidin-1-il)metilo, (piperidin-1-il)metilo, (morfolin-1-il)metilo, (2-oxooxazolidin-4-il)metilo, (2-oxooxazolidin-4-il)etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)metilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo y similares).

[0107] Según se usa en la presente, el término "amino" o "grupo amino" se refiere a -NH₂.

[0108] Los grupos aminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos con un grupo amino.

[0109] Los grupos diaminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos con dos grupos amino.

[0110] Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son -NHR¹⁸ y -NR¹⁸R¹⁹, respectivamente, en donde R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno de manera independiente de un grupo C₁₋₁₀ alquilo.

[0111] Los grupos hidroxialquilamino útiles son -NHR¹⁹, en donde R¹⁹ es cualquiera de los grupos hidroxialquilo antes mencionados.

[0112] Los grupos alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo útiles son cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos por cualquiera de los grupos alquilamino y dialquilamino antes mencionados, respectivamente.

[0113] El término "carbonilo" significa -C(=O)-.

[0114] El término "oxo" significa =O.

[0115] Los grupos alcocarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido por cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alcoxi antes mencionados (por ejemplo, metocarbonilo, etocarbonilo y propocarbonilo).

[0116] Como se usa en la presente, el término "aminocarbonilo" se refiere a -C(=O)NH₂.

[0117] Como se usa en la presente, el término "aminosulfonilo" se refiere a -SO₂NH₂.

[0118] Los grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido por cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados.

[0119] Los grupos alquilcarboniloxi o aciloxi útiles incluyen oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilcarbonilo antes mencionados.

[0120] Los grupos alquilcarbonilamino o acilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilcarbonilo antes mencionados, unidos a un nitrógeno amino, tal como metilcarbonilamino.

[0121] Como se usa en la presente, el término "carboxamido" se refiere a un radical de fórmula -C(=O)NR²⁰R²¹, en donde R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos de grupos carboxamido incluyen -CONH₂, -CON(H)CH₃, -CON(CH₃)₂ y -CON(H)Ph y similares.

- [0122] Los grupos (aminocarbonil)alquilo útiles son cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituidos por uno o más, típicamente 1 ó 2, grupos aminocarbonilo, tales como aminocarbonilmetilo ó 1,2-di(aminocarbonil)etilo.
- 5 [0123] Los grupos (aminocarbonil)alquilamino útiles son cualquiera de los grupos (aminocarbonil)alquilo antes mencionados, unidos a un nitrógeno amino, tal como (aminocarbonil)metilamino.
- [0124] Los grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido antes mencionados, en donde R²⁰ es H, y R²¹ es C₁₋₁₀ alquilo, o en donde R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente seleccionados de un grupo C₁₋₁₀ alquilo, respectivamente.
- 10 [0125] Como se usa en la presente, el término "sulfonamido" se refiere a un radical de fórmula -SO₂NR²²R²³, en donde R²² y R²³ son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos de grupos sulfonamido incluyen -SO₂NH₂, -SO₂N(H)CH₃, -SO₂N(H)Ph y similares.
- 15 [0126] Como se usa en la presente, el término "alquilsulfonilamino" se refiere a -SO₂N(H)R²⁴, en donde R²⁴ es cualquiera de los grupos C₁₋₁₀ alquilo antes mencionados.
- [0127] Como se usa en la presente, el término "(alquilsulfonilamino)alquilo" se refiere a cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituido con cualquiera de los grupos alquilsulfonilamino antes mencionados.
- 20 [0128] Los grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituido por un grupo -SH.
- [0129] Como se usa en la presente, el término "carboxi" se refiere a -COOH.
- 25 [0130] Los grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos antes mencionados C₁₋₁₀ alquilo sustituido por -COOH.
- [0131] Los grupos (carboxialquil)amino útiles son -NHR²⁵, en donde R²⁵ es cualquiera de los grupos carboxialquilo antes mencionados.
- 30 [0132] Como se usa en la presente, el término "ureido" se refiere a -NH-C(=O)-NH₂.
- [0133] Como se usa en la presente, el término "azido" se refiere a -N₃.
- 35 [0134] El término "aproximadamente", como se usa en la presente con respecto a una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales de esa cantidad medida, según lo esperado por los profesionales versados que realizan la medición y aplicando un nivel de cuidado proporcional al objetivo de la medición y la precisión del equipo de medición.
- 40 [0135] Como se usa en la presente, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar no sustituido o sustituido.
- [0136] Los sustituyentes opcionales en grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indique lo contrario, incluyen uno o más grupos, típicamente 1, 2 ó 3 grupos, independientemente seleccionados del grupo compuesto por grupos halo, halo(C₁₋₆)alquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₂₋₆)alqueno, aril(C₂₋₆)alquino, cicloalquil(C₁₋₆)alquilo, heterociclo(C₁₋₆)alquilo, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, amino(C₁₋₆)alquilo, carboxil(C₁₋₆)alquilo, alcoxil(C₁₋₆)alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxil, tiol, alquilcarboniloxil, ariloxil, ar(C₁₋₆)alquiloxil, carboxamido, sulfonamido, azido, C₁₋₆ alcoxil, halo(C₁₋₆)alcoxil, carboxil, aminocarbonil y mercapto(C₁₋₆)alquilo antes mencionados. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, amino(C₁₋₆)alquilo, hidroxil, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxil, halo(C₁₋₆)alcoxil y amino.
- 45 [0137] Se considera que son profármacos cualesquiera vehículos unidos de manera covalente que liberan el fármaco parental activo *in vivo*. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a V, que podrán convertirse fácilmente *in vivo*, por ejemplo, mediante metabolización, en el compuesto de las Fórmulas I a V requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A", K. Widder *et al.* eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs", Capítulo 5 (págs. 113 a 191) en *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984). Los ejemplos no limitativos de profármacos incluyen ésteres o amidas de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a V que tienen hidroxialquilo o aminoalquilo como sustituyente, y estos pueden prepararse mediante la reacción de dichos compuestos parentales con anhídridos, como anhídrido succínico.
- 60

- 5 [0138] La presente invención que se describe en este documento también pretende abarcar cualquiera de los compuestos descritos que están marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) sustituyendo uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente, y preferentemente ^3H , ^{11}C y ^{14}C . Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente pueden prepararse con métodos conocidos en la técnica.
- 10 [0139] La presente invención también se refiere específicamente a compuestos radiomarcados con ^3H , ^{11}C o ^{14}C de cualquiera de las Fórmulas I a V, así como a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y al uso de cualquiera de dichos compuestos como radioligandos por su capacidad de unirse al canal de sodio. Por ejemplo, un uso de los compuestos marcados de la presente invención es la caracterización de una unión a receptores específicos. Otro uso de un compuesto marcado de la presente invención es una alternativa a las pruebas en animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo con receptores puede llevarse a cabo a una concentración fija de un compuesto marcado de la invención y a concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo competitivo. Por ejemplo, un compuesto tritiado de cualquiera de las Fórmulas I a V puede prepararse introduciendo tritio en el compuesto particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor del compuesto, adecuadamente sustituido con halógeno, con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para la preparación de compuestos tritiados pueden encontrarse en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse usando materiales de partida que tengan un carbono ^{14}C .
- 15 [0140] Algunos de los compuestos descritos en la presente pueden contener uno ó más centros asimétricos y pueden dar origen, por lo tanto, a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar el uso de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas, y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica teniendo en cuenta la presente exposición. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. También se pretende que la presente invención abarque todos los tautómeros.
- 20 [0141] Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diastereómeros).
- 25 [0142] La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.
- 30 [0143] Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y el compuesto de su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.
- 35 [0144] El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y siendo dicha mezcla ópticamente inactiva.
- 40 [0145] El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.
- 45 [0146] Los términos "un" y "una" se refieren a uno o a más de uno.
- 50 [0147] Los términos "tratar" o "tratamiento" pretenden abarcar la administración de un compuesto de la presente invención a un sujeto, con el fin de mejorarlo o curarlo, incluyendo un tratamiento preventivo y paliativo. La expresión " R^8 es un enlace" para $-\text{OR}^8$ se refiere a la formación de un grupo $=\text{O}$ con el átomo de carbono al que está unido el grupo $-\text{OR}^8$.
- 55 [0148] Cuando se aportan intervalos numéricos para parámetros, por ejemplo, el parámetro está entre 0 y 5, esto significa que también se incluyen todos los números entre ellos; por ejemplo, q está entre 0 y 5 significa que q se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.
- 60 [0149] La invención que se describe en la presente también abarca el uso de sales de los compuestos descritos, incluidas todas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales metálicas, tales como sal de sodio, sal de potasio,

5 sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos, como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica, como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales ácidas inorgánicas, como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales ácidas orgánicas, como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos, como metanosulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos, como arginato, asparginato, glutamato y similares.

10 **[0150]** Se pueden formar sales de adición de ácido mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético o similares. Las sales básicas pueden formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de una base atóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

15 **[0151]** La invención dada a conocer en la presente pretende abarcar también solvatos de cualquiera de los compuestos dados a conocer. Típicamente los solvatos no alteran significativamente la toxicidad o actividad fisiológica de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" según se usa en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de disolvente con respecto al compuesto de la presente invención es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física conlleva grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, tal como cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato" abarca solvatos tanto de fase de solución como aislables. Compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a V pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I a V. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos en los que la molécula del disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar típicamente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares son descritas por E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico no limitativo de preparación de un solvato conllevaría la disolución de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a V en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, a continuación el enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y el aislamiento de los cristales mediante métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato se pueden usar técnicas analíticas, tales como la espectroscopia infrarroja.

40 **[0152]** Dado que los compuestos de las Fórmulas I a V son moduladores, en particular, bloqueadores de canales de sodio (Na⁺), varias enfermedades y trastornos mediados por el influjo de iones de sodio pueden tratarse usando estos compuestos. Por ello, en general, la presente invención está dirigida a un método para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio en un animal que padece, o con riesgo de padecer, dicho trastorno, comprendiendo dicho método la administración, al animal, de una cantidad eficaz de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a V definidas, o una sal, profármaco o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

45 **[0153]** La presente invención también se refiere a un método para modular, en particular bloquear, canales de sodio en un animal que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración, al animal, de una cantidad, eficaz con respecto a la modulación, de al menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a V definidas o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

50 **[0154]** Más específicamente, la presente invención proporciona un método para tratar apoplejía, daño neuronal causado por traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, aunque sin carácter limitativo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local. En una forma de realización, la invención proporciona un método para tratar el dolor. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor crónico. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor neuropático. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor postoperatorio. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor inflamatorio. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor quirúrgico. En otra forma de realización, el tipo de dolor es dolor agudo. En otra forma de realización, el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico, como dolor neuropático o dolor inflamatorio, dolor agudo, o dolor quirúrgico) es preventivo. En otra forma de realización, el tratamiento del dolor es paliativo. En cada uno de los casos, dicho método de tratamiento

requiere la administración, a un animal que necesita dicho tratamiento, de una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz desde el punto de vista terapéutico para obtener dicho tratamiento. En una forma de realización, la cantidad de dicho compuesto es la cantidad eficaz para bloquear canales de sodio *in vivo*.

5 [0155] El dolor crónico incluye, aunque sin limitarse a los mismos, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor osteoartítico asociado a cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, y otras formas de síndromes de dolor por neuralgia, neuropático, e idiopático.

10 [0156] El dolor somático crónico es en general el resultado de respuestas inflamatorias a lesiones tisulares, tales como atrapamiento nervioso, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391).

15 [0157] El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados como respuesta a lesiones tisulares o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain*, En: *Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3ª ed., 1994). La inflamación a menudo se produce en el lugar del tejido lesionado, o la materia extraña, y contribuye al proceso de reparación y curación del tejido. Los signos fundamentales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función (ibid.). La mayoría de pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino que más bien experimentan aumento del dolor cuando el sitio inflamado se mueve o se toca. El dolor inflamatorio incluye, aunque sin limitarse al mismo, el correspondiente asociado a osteoartritis y artritis reumatoide.

20 [0158] El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece en general por lesiones en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia, y distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es diferente con respecto al dolor agudo en que los pacientes padecen las sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor constante intenso. El dolor lo puede evocar la hiperalgesia por calor, por frío, y mecánica o la alodinia por calor, por frío o mecánica.

25 [0159] El dolor neuropático lo puede provocar una lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. El mismo incluye, aunque sin limitaciones, dolor por traumatismos de nervios periféricos, por infección por virus herpes, por diabetes mellitus, por causalgia, por avulsión del plexo, por neuroma, por amputación de un miembro, y por vasculitis. El dolor neuropático lo provocan también daños neurales por alcoholismo crónico, por infección por el virus de inmunodeficiencia humana, por hipotiroidismo, por uremia, o por carencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y una lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es el resultado de la compresión de nervios adyacentes, cerebro o médula espinal por el crecimiento del tumor. Adicionalmente, los tratamientos contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, también pueden provocar lesiones nerviosas. El dolor neuropático incluye, aunque sin limitaciones, dolor provocado por lesiones en los nervios tales como por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

35 [0160] La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a V definidas, o una sal, profármaco o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio (por ejemplo, cualquiera de los trastornos antes enumerados) en un animal que padece dicho trastorno.

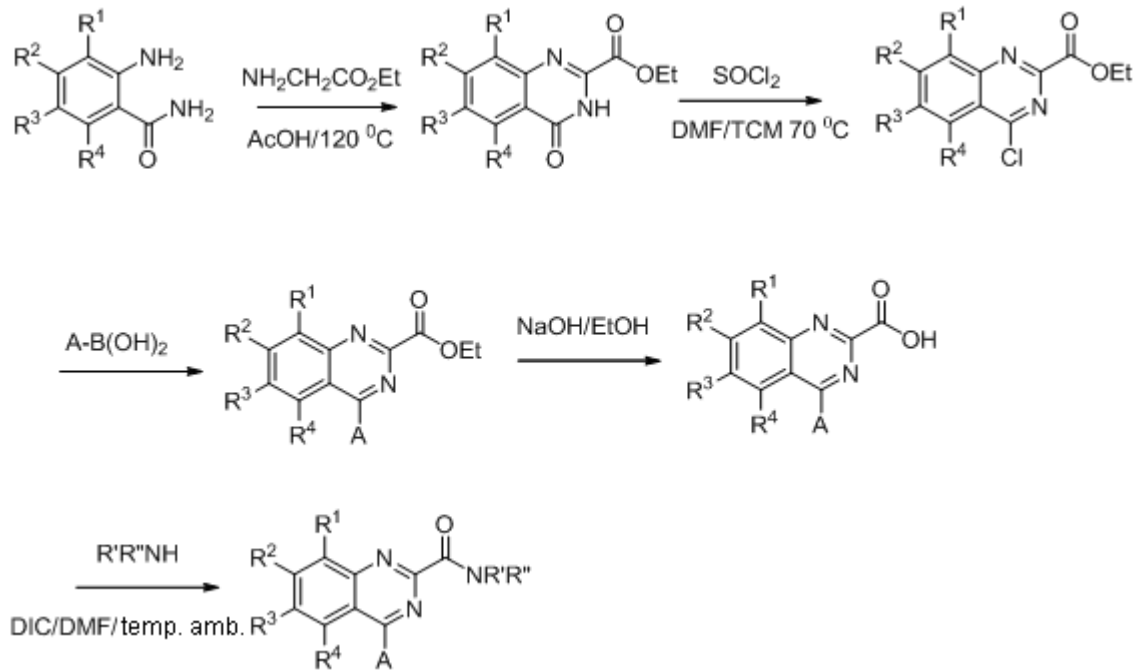
40 [0161] Además, la presente descripción se refiere a un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a V o a una sal, profármaco o solvato de este farmacéuticamente aceptables, para su uso en la modulación, en particular, en el bloqueo de canales de sodio en un animal que lo necesita.

45 [0162] La presente descripción también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I a V definidas, o una sal, profármaco o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento, en especial, un medicamento para modular, en particular bloquear, canales de sodio, en un animal que lo necesita.

Síntesis de compuestos

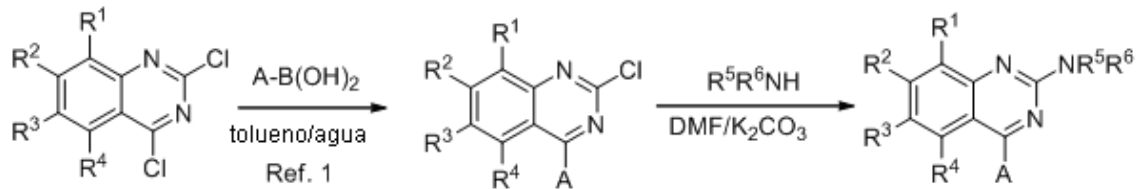
50 [0163] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica teniendo en cuenta esta exposición. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar como se muestra en los Esquemas 1 a 6 a continuación. Se describen e ilustran métodos de síntesis adicionales en los ejemplos de trabajo indicados a continuación.

Esquema 1



5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A son como se definieron anteriormente para la Fórmula I, y R' y R'' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno y C_{1-6} alquilo.

Esquema 2

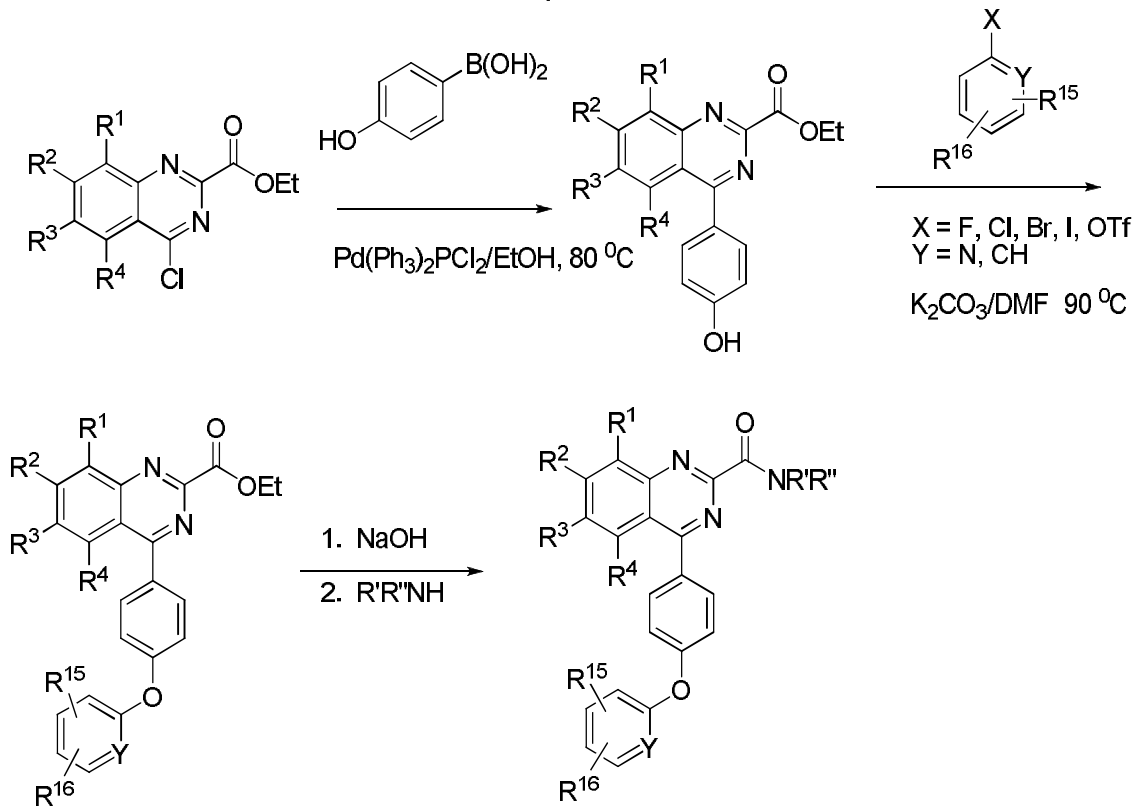


10

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A son como se definieron anteriormente para la Fórmula I. Ref. 1: (a) Eiichi YAMAMOTO *et al.*, publicación de solicitud de patente estadounidense N.º 2009/0062539; (b) Kazuhiro Yokoyama *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 17:64-73 (2009).

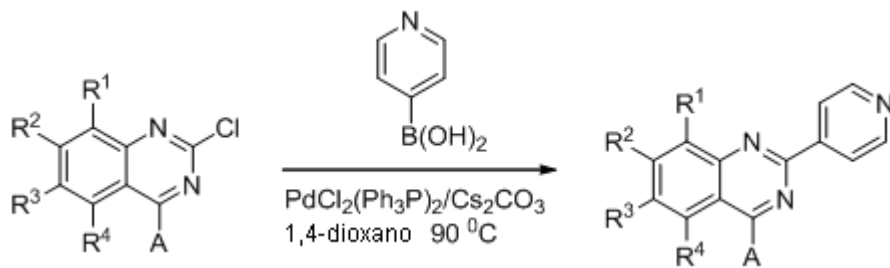
15

Esquema 3



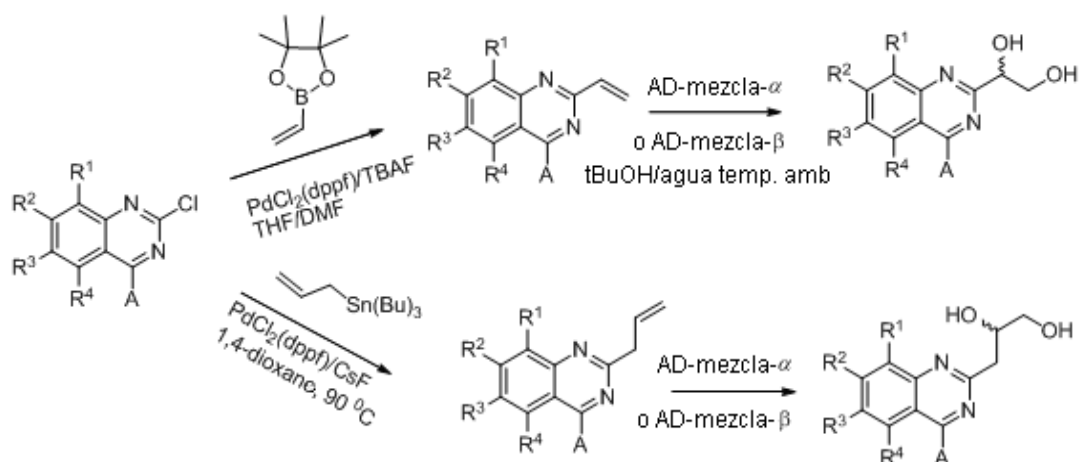
5 en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}$ y R^{16} son como se definieron anteriormente para la Fórmula I, y R' y R'' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

Esquema 4



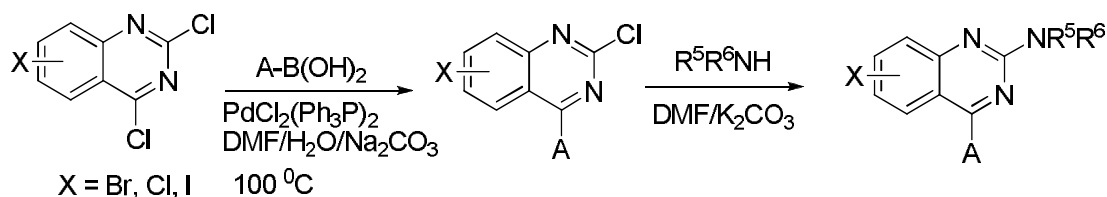
10 en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y A son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

Esquema 5

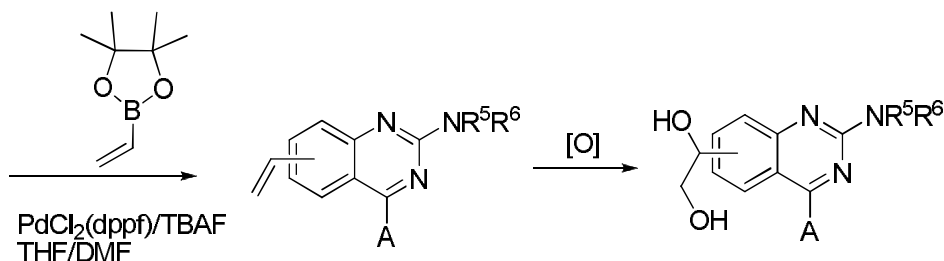


5 en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y A son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

Esquema 6



$X = \text{Br, Cl, I}$ 100°C



en donde R^5, R^6 y A son como se definieron anteriormente para la Fórmula I.

15 Evaluación de los compuestos

[0164] Los compuestos de la presente invención se evaluaron mediante ensayos electrofisiológicos y/o de movilización
sódica en relación con la actividad bloqueadora de los canales de sodio. Un aspecto de la presente invención se basa
en el uso de los compuestos descritos en la presente como bloqueadores de canales de sodio. En función de esta
propiedad, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para tratar una afección o trastorno sensibles
al bloqueo de canales iónicos de sodio, por ejemplo, apoplejía, daño neuronal causado por un traumatismo craneal,
epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida
neuronal después de isquemia global y focal, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer,
esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de
dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, depresión maníaca,
tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local. También se espera
que los compuestos de la invención sean eficaces para tratar el dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, que incluye,
entre otros, dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

[0165] Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas I a V que son bloqueadores de canales de sodio. De acuerdo con la presente invención, aquellos compuestos que tienen propiedades útiles bloqueadoras de canales de sodio presentan una IC₅₀ para Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8 y/o Na_v1.9 de aproximadamente 100 μM o menos, por ejemplo, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, o aproximadamente 1 μM o menos, en los ensayos electrofisiológicos y/o de movilización sódica descritos en la presente. En ciertas formas de realización, los Compuestos de la invención presentan una IC₅₀ para Na_v1.7 de 100 μM o menos, por ejemplo, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, o aproximadamente 1 μM o menos, aproximadamente 0,5 μM o menos, o aproximadamente 0,1 μM o menos. Los Compuestos de la invención se pueden someter a pruebas en relación con su actividad bloqueadora de canales de Na⁺ usando métodos conocidos en la técnica y mediante los siguientes ensayos *in vivo* y/o ensayos *in vitro* electrofisiológicos y de imágenes por fluorescencia.

15 Protocolos de ensayos *in vitro*

Ensayos de FLIPR[®]

[0166] *Línea celular recombinante Na_v1.7*: se realizaron ensayos *in vitro* en una línea celular recombinante que expresa ADNc que codifica la subunidad alfa (Na_v1.7, SCN9a, PN1, NE) de Na_v1.7 humano (N.º de accesión NM_002977). La línea celular fue proporcionada por investigadores de la Universidad de Yale (Cummins *et al.*, *J. Neurosci.* 18(23): 9607-9619 (1998)). Para la selección dominante de los clones que expresan Na_v1.7, el plásmido de expresión co-expresaba el gen resistente a neomicina. La línea celular se construyó en la línea celular de riñón embrionario humano, HEK293, bajo la influencia del principal promotor tardío CMV, y se seleccionaron clones estables mediante clonación de dilución limitante y selección de antibióticos usando el análogo de neomicina, G418. En esta línea celular no se introdujeron subunidades beta y gamma recombinantes. También se pueden usar otras líneas celulares que expresan Na_v1.7 recombinante, clonadas de otras especies, solas o en combinación con varias subunidades beta, subunidades gamma o chaperonas.

[0167] *Líneas celulares no recombinantes que expresan Na_v1.7 nativo*: Alternativamente, se pueden realizar ensayos *in vitro* en una línea celular que expresa Na_v1.7 no recombinante nativo, tal como la línea celular híbrida ND7/23 de neuroblastoma de ratón ND7 X ganglio de la raíz dorsal (DRG) de rata, disponible en la European Cell Culture Collection (Cat. N.º 92090903, Salisbury, Wiltshire, Reino Unido). Los ensayos también se pueden realizar en otras líneas celulares que expresan Na_v1.7 no recombinante nativo, de varias especies, o en cultivos de neuronas sensoriales recientes o conservadas, tales como células de los ganglios de las raíces dorsales (DRG), aisladas de varias especies. También se pueden realizar cribados primarios o cribados inversos de otros canales de sodio regulados por voltaje, y las líneas celulares se pueden construir con los métodos conocidos en la técnica, se pueden adquirir de colaboradores o establecimientos comerciales, y pueden expresar canales ya sea recombinantes o nativos. El cribado inverso primario es para uno de los canales de sodio neuronales centrales, Na_v1.2 (rBIIa), expresados en células huésped HEK293 (Ilyin *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 144:801-812 (2005)). El perfilado farmacológico de estos cribados inversos se lleva a cabo en condiciones similares a los ensayos de Na_v1.7 primarios o alternativos descritos más adelante.

[0168] *Mantenimiento celular*: A no ser que se indique lo contrario, los reactivos del cultivo celular se adquirieron en Mediatech en Herndon, VA. Las células Na_v1.7/HEK293 recombinantes se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento compuesto por medio esencial mínimo de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal (FBS, Hyclone, Thermo Fisher Scientific, Logan, UT), 100 U/mL de penicilina, 100 μg/mL de estreptomina, 2-4 mM de L-glutamina y 500 mg/mL de G418. Para líneas celulares naturales no recombinantes, se omitió el antibiótico selectivo, y se pueden aplicar formulaciones de medios adicionales según sea necesario.

[0169] *Tampón de ensayo*: El tampón de ensayo se formuló retirando 120 mL de una botella de 1 L de dH₂O nuevo y estéril (Mediatech, Herndon, VA) y adicionando 100 mL de 10X HBSS que no contiene Ca⁺⁺ ni Mg⁺⁺ (Gibco, Invitrogen, Grand Island, NY) seguido de 20 mL de Hepes 1,0 M, pH 7,3 (Fisher Scientific, BP299-100). El tampón final estaba compuesto por Hepes 20 mM, pH 7,3, CaCl₂ 1,261 mM, MgCl₂ 0,493 mM, Mg(SO)₄ 0,407 mM, KCl 5,33 mM, KH₂PO₄ 0,441 mM, NaCl 137 mM, Na₂HPO₄ 0,336 mM y D-glucosa 0,556 mM (Hanks *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71:196 (1949)), y típicamente la formulación simple fue el tampón básico durante todo el ensayo (es decir, todas las etapas de lavado y adición).

[0170] *Colorante de Na⁺ CoroNaTM Green AM para el ensayo de fluorescencia primaria*: El indicador de fluorescencia que se usó en el ensayo de fluorescencia primaria fue la versión de CoroNaTM Green (Invitrogen, Molecular Probes, Eugene, OR) permeable para las células, un colorante que emite luz en el intervalo fluorescente (Harootunian *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264(32):19458-19467 (1989)). La intensidad de esta emisión, aunque no el intervalo de longitudes de onda, aumenta cuando el colorante se expone a iones Na⁺, a los cuales se puede unir el primero con selectividad parcial. Las células que expresan Na_v1.7 u otros canales de sodio se cargaron con el colorante CoroNaTM Green inmediatamente antes del ensayo de fluorescencia, y a continuación, después de la estimulación del agonista, se detectó la movilización de iones Na⁺ a medida que estos fluían desde el fluido extracelular al citoplasma a través de los poros de los canales de

sodio activados. El colorante se almacenó a oscuras como polvo liofilizado, y a continuación se disolvió una alícuota inmediatamente antes del procedimiento de carga celular, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, hasta una concentración de reserva de 10 mM en DMSO. A continuación se diluyó en el tampón de ensayo hasta una solución de trabajo concentrada 4X, de manera que la concentración final de colorante en el tampón de carga celular resultó de 5 μ M.

[0171] Colorante para potencial de membrana para ensayos de fluorescencia alternativa: Un indicador de fluorescencia que se puede usar en ensayos de fluorescencia alternativa es el colorante para potencial de membrana en versión azul (MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), colorante que detecta cambios en las moléculas después de un cambio en el potencial de membrana. Se prevé un aumento de la fluorescencia si la estimulación del agonista provoca un cambio en el potencial de membrana. Las células que expresan $Na_v1.7$ u otros canales de sodio se incuban con el colorante para potencial de membrana entre 30 y 60 minutos antes del ensayo de fluorescencia. En el caso de la versión de estimulación previa de KCl del ensayo, el colorante y la totalidad del resto de componentes se lavan inmediatamente antes del ensayo, y a continuación el colorante se sustituye. En la versión que carece de la estimulación previa de KCl, el colorante permanece en las células y no se lava ni se sustituye. El colorante se almacena a oscuras como un polvo liofilizado, y a continuación se disuelve una alícuota en el tampón de ensayo para formar una solución de reserva concentrada 20X que se puede usar durante varias semanas.

[0172] Agonistas: En los ensayos de fluorescencia, se usaron dos agonistas combinados, a saber: 1) veratridina; y 2) el veneno del escorpión amarillo, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*. La veratridina es una pequeña molécula alcaloide que facilita la captura de aberturas de los canales al inhibir la inactivación, y el veneno de escorpión es una preparación natural que incluye toxinas peptídicas selectivas para diferentes subconjuntos de canales de sodio regulados por voltaje. Estas toxinas de escorpión inhiben la rápida inactivación de sus canales blanco cognados. Las soluciones de reserva de los agonistas se prepararon a 40 mM en DMSO (veratridina) y 1 mg/mL en dH_2O (veneno de escorpión), y a continuación se diluyeron para obtener una reserva 4X ó 2X (según el ensayo particular) en tampón de ensayo, siendo la concentración final de 100 μ M (veratridina) y 10 μ g/mL (veneno de escorpión). Ambos agonistas se adquirieron en Sigma Aldrich, St. Louis, MO.

[0173] Compuestos de prueba: Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para obtener soluciones de reserva 10 mM. Las soluciones de reserva se diluyeron adicionalmente usando DMSO en etapas de dilución seriada 1:3 con 10 puntos (10.000 μ M, 3.333 μ M, 1.111 μ M, 370 μ M, 123 μ M, 41 μ M, 14 μ M, 4,6 μ M, 1,5 μ M y 0,5 μ M). Las soluciones de reserva se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (1:125) como diluciones seriadas de reserva 4X con una concentración de DMSO de 0,8% ([DMSO final], en el ensayo, del componente de los compuestos = 0,2%), de manera que las concentraciones finales de los compuestos en el ensayo fueron 20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M y 0,08 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M y 0,001 μ M. Si un artículo de prueba particular parecía ser especialmente potente, entonces la curva de concentración se ajustaba, por ejemplo, a concentraciones 10 veces menores, a fin de obtener la dosis-respuesta en un intervalo de concentraciones más pertinente. Se adicionaron diluciones de compuestos durante la etapa de carga de colorante y estimulación previa, y a continuación nuevamente durante el ensayo de fluorescencia, en los primeros momentos de la lectura cinética. Se adicionaron diluciones de compuestos en filas por duplicado a través de los 80 pocillos centrales de la placa de 96 pocillos, mientras que los controles completamente estimulados y completamente inhibidos (positivos y negativos) se colocaron en los 4 pocillos laterales superiores y en los 4 pocillos laterales inferiores, respectivamente, en los lados izquierdo y derecho de la placa de ensayo.

[0174] Análisis de datos: Los datos se analizaron de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica o usando el programa GraphPad® Prism 4.0 (disponible en GraphPad Software, San Diego, CA) para determinar el valor IC_{50} del artículo de prueba. Se evaluó al menos un compuesto de referencia estándar durante cada experimento.

[0175] Ensayo de tinción de sodio FLIPR® o FLIPR^{TETRA} con KCl e incubación previa del artículo de prueba: Las células se prepararon colocando las células HEK293 recombinantes u otras células huésped que expresan la subunidad alfa $Na_v1.7$ nativa, o bien recombinante o bien no recombinante, de manera individual o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa negra de 96 pocillos, de fondo transparente y recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos ó 1536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y medios. A continuación, la placa se incubó en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C con CO_2 al 5%, 95% de humedad, en preparación para el ensayo. Para los cribados inversos de otros canales de sodio regulados por voltaje, el procedimiento fue muy similar, aunque se pueden ajustar finamente densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayos posteriores para la línea celular o isoforma particulares.

[0176] Al día siguiente, al inicio del ensayo, los medios se sacudieron de las células, y los pocillos se lavaron una vez con 50 μ l/pocillo de tampón de ensayo (1X solución salina balanceada de Hank sin bicarbonato de sodio ni rojo de fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3) y a continuación se incubaron previamente con los artículos de prueba, colorante de sodio CoroNa™ Green AM (para la carga celular) y KCl para la repolarización y sincronización de los canales en la población celular entera. Para esta etapa de carga de colorante y estimulación previa, los componentes se adicionaron de la siguiente manera, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) primero, se adicionaron las diluciones de

compuestos y los controles como concentrados 4X en tampón de ensayo a razón de 50 µL/pocillo; 2) se diluyó colorante CoroNa™ Green AM de la solución de reserva a 20 µM en tampón de ensayo (4X concentrado) y el mismo se adicionó a la placa a razón de 50 µL/pocillo; y 3) finalmente, se preparó una solución de KCl 180 mM (2X) mediante la dilución de una solución de reserva 2M en tampón de ensayo, y la solución se adicionó a las células a razón de 100 µL/pocillo. Las células se incubaron a 25 °C a oscuras durante 30 min antes de medir su fluorescencia.

[0177] Las placas que contienen células cargadas con colorante se sacudieron a continuación para quitar los componentes de la incubación previa y se lavaron una vez con 100 µL/pocillo de tampón de ensayo. Se volvió a adicionar una alícuota de 100 µL/pocillo de tampón de ensayo a la placa, y se inició el ensayo en tiempo real. La fluorescencia de las células se midió con un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384®, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitaron o bien por láser o bien por una fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación = 470-495 nM), y se filtran las emisiones (longitud de onda de emisión = 515-575 nM). Las adiciones de compuesto y los activadores de canales en este ensayo basado en células de rendimiento mediano a alto se llevaron a cabo en el lector de placas de fluorescencia, y los resultados (expresados como unidades de fluorescencia relativa) se capturaron mediante disparos de cámara cada 1-3 s, a continuación se muestran en tiempo real y se almacenaron. En general, había una línea basal de 15 s, con disparos de cámara cada 1,5 s; a continuación se adicionaron los compuestos de prueba, seguidamente se produjo otra línea basal de 120 s, con disparos de cámara cada 3 s; y finalmente, se adicionó la solución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). Después de esto, se capturó durante -180 s la amplitud del aumento de fluorescencia, que es el resultado de la unión de iones Na⁺ al colorante CoroNa™ Green. Los resultados se expresaron en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante todo el período de estimulación del agonista; o tomando el área bajo la curva para todo el período de estimulación.

[0178] El ensayo se puede realizar como un ensayo de cribado también con los artículos de prueba presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 µM) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante el cribado primario. Típicamente, los aciertos (hits) en este cribado se perfilaron de manera más exhaustiva (múltiples veces), se sometieron a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se evalúan en cribados inversos con respecto a otros canales de sodio regulados por voltaje u otras moléculas blanco relevantes a nivel biológico.

[0179] *Ensayo de potencial de membrana FLIPR® o FLIPR^{TETRA} con KCl e incubación previa del artículo de prueba:* Las células se preparan colocando las células HEK293 recombinantes u otras células huésped que expresan la subunidad alfa Nav1.7 nativa, o bien recombinante o bien no recombinante, de manera individual o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa negra de 96 pocillos, de fondo transparente y recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos ó 1.536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y medios. A continuación, la placa se incuba en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5%, 95% de humedad, en preparación para el ensayo (véase, por ejemplo, Benjamin *et al.*, *J. Biomol. Screen* 10(4):365-373 (2005)). Para los cribados y cribados inversos de otros canales de sodio regulados por voltaje, el protocolo del ensayo es similar, aunque se pueden ajustar finamente las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayos posteriores para la línea celular o isoforma del canal de sodio particulares que se evalúen.

[0180] Al día siguiente, al inicio del ensayo, los medios se sacuden de las células, y los pocillos se lavan una vez con 50 µL/pocillo de tampón de ensayo (1X solución salina balanceada de Hank sin bicarbonato de sodio ni rojo de fenol, Hepes 20 mM, pH 7.3) y a continuación se incuban previamente con los artículos de prueba, el colorante para potencial de membrana (para la carga celular) y el KCl para la repolarización y sincronización de los canales en la población celular entera. Para esta etapa de carga de colorante y estimulación previa, los componentes se adicionan de la siguiente manera, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) primero, se adicionan las diluciones de compuestos y los controles como concentrados 4X en tampón de ensayo a razón de 50 µL/pocillo; 2) se diluye colorante para potencial de membrana de la solución de reserva en tampón de ensayo (concentrado 4X) y el mismo se adiciona a la placa a razón de 50 µL/pocillo; y 3) finalmente, se prepara una solución de KCl 180 mM (2X) mediante la dilución de una solución de reserva 2M en tampón de ensayo, y se adiciona la solución a las células a razón de 100 µL/pocillo. Las células se incuban a 37 °C a oscuras durante 30-60 min antes de medir su fluorescencia.

[0181] Las placas que contienen células cargadas con colorante se sacuden a continuación para quitar los componentes de la incubación previa y se lavan una vez con 50 µL/pocillo de tampón de ensayo. Se vuelve a adicionar una alícuota de 50 µL/pocillo de colorante para potencial de membrana a la placa, y se inicia el ensayo en tiempo real. La fluorescencia celular se mide con un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384®, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan o bien por láser o bien por fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nM), y se filtran las emisiones (longitud de onda de emisión = 565-625 nM). Las adiciones de los compuestos (primero) y a continuación los activadores de canales (después) en este ensayo se llevan a cabo en el lector de placas de fluorescencia, y los resultados, expresados como unidades de fluorescencia relativa (RFU), se capturan mediante disparos de cámara cada 1-3 s, a continuación se muestran en tiempo real y se almacenan. En general, se produce una línea basal de 15 s, con disparos de cámara cada 1,5 s; a continuación se adicionan los

compuestos de prueba, y seguidamente se obtiene otra línea basal de 120 s, con disparos de cámara cada 3 s; y finalmente, se adiciona la solución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). Después de esto, la amplitud del aumento de fluorescencia, que es el resultado de la detección del cambio de potencial de membrana, se captura durante ~120 s. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante todo el período de estimulación; o tomando el área bajo la curva para todo el período de estimulación.

[0182] El ensayo se puede realizar como un ensayo de cribado también con los artículos de prueba presentes en cantidades estándares (por ejemplo, 10 μ M) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante el cribado primario. Típicamente, los aciertos (*hits*) en este cribado se perfilan de manera más exhaustiva (múltiples veces), se someten a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se evalúan en cribados inversos con respecto a otros canales de sodio regulados por voltaje u otras moléculas blanco relevantes a nivel biológico.

[0183] *Ensayo de tinción de sodio FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA}[®] sin KCl e incubación previa del artículo de prueba:* Las células se preparan colocando las células HEK293 recombinantes u otras células huésped que expresan la subunidad alfa Nav1.7 nativa, o bien recombinante o bien no recombinante, de manera individual o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa negra de 96 pocillos, de fondo transparente y recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos ó 1536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y medios. A continuación, la placa se incuba en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5%, 95% de humedad, en preparación para el ensayo. Para los cribados inversos de otros canales de sodio regulados por voltaje, el procedimiento es muy similar, aunque se pueden ajustar finamente las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayos posteriores para la línea celular o isoforma particulares.

[0184] Al día siguiente, al inicio del ensayo, los medios se sacuden de las células, y los pocillos se lavan una vez con 50 μ L/pocillo de tampón de ensayo (1X solución salina balanceada de Hank sin bicarbonato de sodio o rojo de fenol, Hepes 20 mM, pH 7.3). A continuación se adiciona colorante para potencial de membrana a cada pocillo de la placa de 96 pocillos (50 μ L/pocillo), de una muestra recién diluida de la reserva (ahora a una concentración 4X) en el tampón de ensayo. Las células se incuban a 37 °C a oscuras durante 30-60 min antes de medir su fluorescencia.

[0185] En este ensayo estándar de potencial de membrana, la placa de 96 pocillos que contiene células cargadas con colorante se carga a continuación directamente en el lector de placas sin aspirar la solución de colorante y sin lavar nuevamente las células. La fluorescencia celular se mide con un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}[®] o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan o bien por láser o bien por una fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nM), y se filtran las emisiones (longitud de onda de emisión = 565-625 nM). Las adiciones de los compuestos (primero, 50 μ L/pocillo de una placa de reserva 4X) y a continuación los activadores de canales (después, 100 μ L/pocillo de una solución de reserva 2X) en este ensayo cinético se llevan a cabo en el lector de placas de fluorescencia, y los resultados, expresados como unidades de fluorescencia relativa (RFU), se capturan mediante disparos de cámara cada 1-3 s, a continuación se muestran en tiempo real y se almacenan. En general, se produce una línea basal de 15 s, con disparos de cámara cada 1,5 s; a continuación se adicionan los compuestos de prueba, seguidamente se obtiene otra línea basal de 120 s, con disparos de cámara cada 3 s; y finalmente, se adiciona la solución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). A continuación, la amplitud del aumento de fluorescencia, que es el resultado de la detección del cambio de potencial de membrana, se captura durante ~120 s. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante todo el período de estimulación; o tomando el área bajo la curva para todo el período de estimulación.

[0186] El ensayo se puede realizar como un ensayo de cribado también, con los artículos de prueba presentes en cantidades estándares (por ejemplo, 10 μ M) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante el cribado primario. Típicamente, los aciertos (*hits*) en este cribado se perfilan de manera más exhaustiva (múltiples veces), se someten a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se evalúan en cribados inversos con respecto a canales de sodio regulados por voltaje u otras moléculas blanco relevantes a nivel biológico.

Ensayo de electrofisiología

[0187] *Células:* Las células HEK-293 que expresan hNav1.7 se colocaron en placas de cultivo de 35 mm previamente recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo DMEM estándar (Mediatech, Inc., Herndon, VA) y se incubaron con CO₂ al 5% en un incubador a 37 °C. Las células cultivadas se usaron aproximadamente 12-48 horas después de colocarlas en placas.

[0188] *Electrofisiología:* El día de la experimentación, se colocó la placa de 35 mm en la platina de un microscopio invertido equipado con un sistema de perfusión que perfunde continuamente la placa de cultivo con un medio de registro nuevo. Se usó un sistema de superfusión por gravedad para aplicar soluciones de prueba directamente a la célula que se estaba evaluando. Este sistema está compuesto por una disposición de vidrio-pipeta-vidrio conectada a una

traslación horizontal motorizada. La salida del disparador se posicionó aproximadamente a 100 μm de la célula de interés.

[0189] Se registraron corrientes de células completas usando la configuración de pinzamiento de membrana de células completas con un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Foster City CA), un convertidor A/D 1322A (Axon Instruments) y el software pClamp (v. 8; Axon Instruments), y las mismas se almacenaron en un ordenador personal. Se formaron gigasellos (*gigaseals*), y la configuración de células completas se estableció en modo de fijación de voltaje, y se registraron corrientes de membrana generadas por $\text{hNa}_v1.7$ en modo libre de intervalos. Las pipetas de vidrio de borosilicato tienen valores de resistencia de 1,5 a 2,0 $\text{M}\Omega$ cuando se llenan con la solución de pipeta, y la resistencia en serie ($< 5 \text{ M}\Omega$) se compensó en 75–80%. Se tomaron muestras de las señales a 50 kHz y estas últimas se hicieron pasar por un filtro paso bajo a 3 kHz.

[0190] Protocolos de voltaje: Después de establecer la configuración de células completas en el modo de fijación de voltaje, se ejecutaron protocolos de voltaje a fin de establecer: 1) el potencial de prueba; 2) el potencial de fijación, y 3) el potencial de acondicionamiento para cada célula.

[0191] Después de establecer la configuración de células completas en el modo de fijación de voltaje, se ejecutó un protocolo I-V estándar para determinar el potencial en el cual se genera la corriente máxima (I_{max}). Este potencial fue el potencial de prueba (V_t). Para determinar un potencial de acondicionamiento en el cual el 100% de los canales se encontraba en el estado inactivado, se ejecutó un protocolo de inactivación en estado estacionario (SSIN) convencional usando una serie de 15 prepulsos despolarizantes de 100 ms de duración, que se incrementaban por pasos de 10 mV, inmediatamente seguidos por un impulso de prueba de 5 ms, V_t , a V_{max} . Este protocolo también permitió determinar el potencial de fijación en el cual todos los estados están en estado de reposo.

[0192] Para compuestos que causan un retraso considerable de la recuperación con respecto a la inactivación, se generó una estimación de la afinidad para el estado inactivado del canal (K_i) usando el siguiente protocolo. Desde el potencial de fijación negativo, sin inactivación residual, la célula se despolarizó al voltaje de acondicionamiento durante 2-5 segundos, se devolvió al potencial de fijación negativo durante 10-20 ms para liberar la inactivación rápida y a continuación se despolarizó al potencial de prueba durante ~15 ms. Este protocolo de voltaje se repitió cada 10-15 segundos, primero para establecer una línea basal valor en ausencia del compuesto de prueba y a continuación en presencia del compuesto de prueba.

[0193] Después de establecer una línea basal estable, se aplicó el compuesto de prueba y se evaluó el bloqueo de la corriente generada por el impulso de prueba. En algunos casos, se aplicaron múltiples concentraciones acumulativas para identificar una concentración que bloqueaba entre el 40 y el 60 % de esta corriente. Se intentó enjuagar el compuesto por superfusión con solución de control una vez que se observó un bloqueo en estado estacionario. Se calculó una estimación de K_i de la siguiente manera:

$$K_i = [\text{fármaco}] * \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 1}$$

en donde [fármaco] es la concentración de un fármaco, y

$$FR = I(\text{después del fármaco}) / I(\text{control}), \quad \text{Ec. 2}$$

en donde I es la amplitud de la corriente de pico. Si se usaban múltiples concentraciones, K_i se determinaba a partir del ajuste de una ecuación logística a FRs representadas con respecto a concentraciones de fármaco correspondientes.

[0194] Alternativamente, el protocolo de fijación de voltaje para estudiar corrientes de $\text{hNa}_v1.7$ fue el siguiente. En primer lugar, se evaluó la relación corriente-voltaje estándar sometiendo a impulsos a la célula desde el voltaje de fijación (V_h) de -120 mV mediante una serie de impulsos cuadrangulares de prueba de 5 ms de duración que se incrementaban por pasos de +10 mV en el intervalo de voltaje de membrana de -90 mV a + 60 mV al ritmo de estimulación de 0,5 Hz. Este procedimiento determina el voltaje que provoca la corriente máxima (V_{max}). En segundo lugar, se volvió a fijar V_h en -120 mV, y se tomó una curva de inactivación en estado estacionario (SSIN) mediante el protocolo de doble impulso estándar: Se incrementó un prepulso despolarizante de 100 ms en pasos de +10 mV (intervalo de voltaje de -90mV a 0 mV) inmediatamente seguido por el impulso de prueba de 5 ms de duración a -10 mV al ritmo de estimulación de 0,2 Hz. Este procedimiento determina el voltaje de inactivación total (V_{total}). En tercer lugar, la célula se estimuló reiteradamente con el siguiente protocolo, primero en ausencia del compuesto de prueba y a continuación en presencia de este. El protocolo consistía en despolarizar la célula desde el potencial de fijación de -120 mV al valor V_{total} durante 4,5 segundos, y a continuación, volver a polarizar la célula al potencial de fijación durante 10 ms antes de aplicar el impulso de prueba a V_{max} durante 5 ms. La cantidad de inhibición producida por el compuesto de prueba se determinó comparando la amplitud de corriente provocada por el impulso de prueba en ausencia y presencia del compuesto.

[0195] En otra alternativa, el protocolo de fijación de voltaje para examinar corrientes de $\text{hNa}_v1.7$ fue el siguiente.

Después de establecer la configuración de células completas en el modo de fijación de voltaje, se ejecutaron dos protocolos de voltaje a fin de establecer: 1) el potencial de fijación; y 2) el potencial de prueba para cada célula.

[0196] Bloqueo en reposo: Para determinar un potencial de membrana en el cual la mayoría de canales se encuentra en el estado de reposo, se ejecutó un protocolo de inactivación en estado estacionario (SSIN) estándar usando prepulsos de 100 ms x pasos de despolarización de 10 mV. El potencial de fijación para evaluar el bloqueo en reposo (V_{h1}) estaba 20 mV más hiperpolarizado que el primer potencial en el que se observó inactivación con el protocolo de inactivación.

[0197] A partir de este potencial de fijación, se ejecutó un protocolo I-V estándar para determinar el potencial en el cual se genera la corriente máxima (I_{max}). Este potencial fue el potencial de prueba (V_t).

[0198] El protocolo de prueba del compuesto fue una serie de despolarizaciones de 10 ms desde el V_{h1} (determinado a partir de SSIN) hasta el V_t (determinado a partir del protocolo I-V) que se repite cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea basal estable, se aplicó una concentración elevada de un compuesto de prueba (la concentración más alta que permite la solubilidad o aquella que proporciona ~50% de bloqueo) y se evaluó el bloqueo de la corriente. Se intentó enjuagar el compuesto por superfusión con solución de control una vez que se observó un bloqueo en estado estacionario. La respuesta fraccional se calculó de la siguiente manera:

$$K_r = [\text{fármaco}] \cdot \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 3}$$

en donde [fármaco] es la concentración de un fármaco, y

$$FR = I(\text{después del fármaco}) / I(\text{control}), \quad \text{Ec. 2}$$

en donde I es la amplitud de la corriente pico, y se usó para estimar la constante de disociación del bloqueo en reposo, K_r .

[0199] Bloqueo de canales inactivados: Para evaluar el bloqueo de canales inactivados, se despolarizó el potencial de fijación, de tal manera que se redujo el 20-50% de la amplitud de corriente cuando se aplicaron impulsos al mismo V_t que anteriormente. La magnitud de esta despolarización depende de la amplitud de corriente inicial y de la velocidad de pérdida de corriente debido a una inactivación lenta. Este fue el segundo potencial de fijación (V_{h2}). Se registró la reducción de corriente para determinar la fracción de canales disponibles en este potencial (h).

$$h = I @ V_{h2} / I_{max}. \quad \text{Ec. 4}$$

[0200] Con este voltaje de membrana, una proporción de canales se encontraba en el estado inactivado, y por ello, la inhibición por parte de un bloqueador incluye la interacción con canales tanto en reposo como inactivados.

[0201] Para determinar la potencia del compuesto de prueba en canales inactivados, se generó una serie de corrientes mediante pasos de voltaje de 10 ms desde V_{h2} a V_t cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea basal estable, se aplicó la concentración baja del compuesto. En algunos casos, se deberán aplicar múltiples concentraciones acumulativas, a fin de identificar una concentración que bloquee entre 40-60% de la corriente. Se intentó un enjuague para restablecer la línea basal. Se midieron respuestas fraccionales con respecto una línea basal proyectada para determinar K_{app} .

$$K_{ap} = [\text{fármaco}] \cdot \{FR / (1 - FR)\}, \quad \text{Ec. 5}$$

en donde [fármaco] es la concentración de un fármaco.

[0202] Este valor de K_{ap} , junto con los valores K_r y h calculados, se usaron para calcular la afinidad del compuesto para los canales inactivados (K_i) usando la siguiente ecuación:

$$K_i = (1 - h) / ((1/K_{ap}) - (h/K_r)). \quad \text{Ec. 6}$$

[0203] Soluciones y productos químicos: Para los registros electrofisiológicos, la solución externa fue o bien estándar, DMEM suplementado con HEPES 10 mM (pH ajustado a 7,34 con NaOH y osmolaridad ajustada a 320) o bien solución salina de Tyrode (Sigma, USA) suplementada con HEPES 10 mM (pH ajustado a 7,4 con NaOH; osmolaridad = 320). La solución de pipeta interna contenía (en mM): NaCl (10), CsF (140), $CaCl_2$ (1), $MgCl_2$ (5), EGTA (11), HEPES (10; pH 7,4, 305 mOsm). Primero, los compuestos se prepararon como una serie de soluciones de reserva en DMSO y, a continuación, se disolvieron en solución externa; el contenido de DMSO en las diluciones finales no superó el 0,3%. A esta concentración, el DMSO no afectó a las corrientes de sodio. La solución de vehículo que se usa para establecer la línea basal también entró en contacto con DMSO al 0,3%.

[0204] Análisis de datos: Los datos se analizaron fuera de línea con el software Clampfit (pClamp, v. 8; Axon

Instruments) y se representaron con el software GraphPad Prizm (v. 4.0).

Ensayo in vivo para el dolor

5 **[0205]** Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en relación con su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina como se describe en Hunskaar *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Se pueden usar ratones macho NIH Swiss Webster (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) en todos los experimentos. Se les retira el alimento el día del experimento. Los ratones se colocan en frascos de Plexiglass durante al menos 1 hora para aclimatarlos al entorno. Después del período de aclimatación, los ratones se pesan y se les administra o bien el compuesto de interés por vía i.p. o p.o., o bien el volumen de vehículo adecuado (por ejemplo, Tween-80 al 10 % o solución salina al 0,9 %, y otros vehículos farmacéuticamente aceptables) como control. Quince minutos después de la dosificación por i.p. y treinta minutos después de la dosificación por p.o., los ratones reciben una inyección de formalina (20 µL de formaldehído en solución salina al 5%) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Se transfieren los ratones a los frascos de Plexiglass y se les monitoriza en relación con la cantidad de tiempo que pasan lamendo o mordiendo la pata inyectada. Se registran períodos de lametones y mordeduras en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan en modo ciego durante el ciclo de luz. La fase temprana de la respuesta a formalina se mide como lametones / mordeduras entre 0-5 minutos, y la fase tardía se mide desde 15-50 minutos. Las diferencias entre los grupos tratados con el vehículo y con el fármaco se pueden analizar mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de un solo factor. Se considera significativo un valor P de <0,05. Se considera que los compuestos son eficaces para tratar el dolor agudo y crónico si tienen actividad para bloquear tanto la fase temprana como la segunda fase de la actividad de lamerse la pata, inducida por formalina.

Ensayos in vivo en relación con el dolor inflamatorio o neuropático

25 **[0206]** *Animales de experimentación:* cada uno de los experimentos usa ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre a alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de prueba, cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas tratadas con un compuesto de Fórmulas I a V. Al grupo de control se le administra el vehículo que se usó para el compuesto de prueba. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y compuesto de prueba administrado al grupo de prueba.

35 **[0207]** *Dolor inflamatorio:* para valorar las acciones de los compuestos de Fórmulas I a V en el tratamiento del dolor inflamatorio se usa el modelo de dolor inflamatorio del adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de hiperalgesia térmica y mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (*Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho *et al.*). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administra una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50 %. A las 24 horas postinyección se valora el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el umbral de retirada de la pata (PWT), o a estímulos térmicos nocivos determinando la latencia de retirada de la pata (PWL), tal como se describe más adelante. A continuación, a las ratas se les administra una inyección individual de o bien un compuesto de prueba o bien 30 mg/kg de un compuesto de control positivo (indometacina). A continuación, se determinan respuestas a estímulos mecánicos o térmicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración (admin). El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada uno de los animales se define como:

$$45 \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT o PWL postadministración}) - (\text{PWT o PWL preadministración})] \%}{[(\text{PWT o PWL de línea basal}) - (\text{PWT o PWL preadministración})]} \times 100$$

50 **[0208]** *Dolor Neuropático:* para valorar las acciones de los compuestos de prueba en relación con el tratamiento del dolor neuropático se puede usar el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

55 **[0209]** En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (*Pain* 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer *et al.*). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8, y la misma se liga de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los

animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea basal), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\text{Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})] \%}{[(\text{PWT línea basal}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

[0210] En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ – S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ – L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (o L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un compuesto de Fórmulas I a V, y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo, para la pata trasera izquierda del animal. Los animales también se pueden valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en *Pain* 50(3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

[0211] *Alodinia táctil*: para valorar la alodinia táctil se puede medir la sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos en animales. Las ratas se transfieren a una jaula elevada para pruebas con un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimaten durante entre cinco y diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso tolerable antes del pandeo de 9,1 g (valor logarítmico 0,96) y se aplica hasta cinco veces para observar si el mismo da como resultado una respuesta de retirada. Si el animal presenta una respuesta de retirada, a continuación se aplicaría el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si el mismo también podría dar como resultado una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no se produce ninguna respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que da como resultado una respuesta. Si el animal no presenta una respuesta de retirada por el filamento inicial de 9,1 g, en ese caso se aplican filamentos subsiguientes con incremento de peso hasta que un filamento da como resultado una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada instante de tiempo para producir una determinación del umbral medio de retirada. Las pruebas se pueden realizar antes de la administración del fármaco, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la misma.

[0212] *Hiperalgesia mecánica*: La sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos puede medirse en animales usando la prueba de presión en la pata con el fin de valorar la hiperalgesia mecánica. En las ratas, los umbrales de retirada de la pata trasera ("PWT"), medidos en gramos, como respuesta a un estímulo mecánico nocivo se determinan usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia), según se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). La pata de la rata se coloca en una pequeña plataforma, y se aplica peso de forma gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se toma como el peso en el que la pata se retira completamente. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo. El PWT se puede medir sólo en la pata lesionada o en la pata tanto lesionada como no lesionada. En una realización no limitativa, se puede valorar en ratas la hiperalgesia mecánica asociada a dolor inducido por lesiones nerviosas (dolor neuropático). Las ratas se someten a prueba antes de la cirugía para determinar un PWT de línea basal, o normal. Las ratas se someten a prueba nuevamente entre 2 y 3 semanas tras la cirugía, antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de esta última (por ejemplo 1, 3, 5 y 24 horas). Un aumento del PWT tras la administración del fármaco indica que el compuesto de prueba reduce la hiperalgesia mecánica.

Ensayo in vivo en relación con la actividad anticonvulsivante

[0213] Los compuestos de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con su actividad anticonvulsivante *in vivo* después de una inyección i.v., p.o. ó i.p. usando cualquiera de una serie de pruebas con anticonvulsivantes en ratones, incluyendo la prueba de convulsiones máximas por electrochoque (MES). Se inducen convulsiones máximas por electrochoque en ratones NSA macho que pesan entre 15 y 20 g y en ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g mediante la aplicación de corriente (para los ratones: 50 mA, 60 impulsos/s,

anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 1 s, D.C.; para las ratas: 99 mA, 125 impulsos/s, anchura de los impulsos de 0,8 ms, duración de 2 s, D.C.) usando un dispositivo ECT Ugo Basile (Modelo 7801). Los ratones se inmovilizan cogiendo la piel suelta de su superficie dorsal y unos electrodos corneales recubiertos con solución salina se mantienen suavemente contra las dos córneas. Se permite que las ratas se muevan libremente sobre la mesa y se usan electrodos con clip de oreja. Se aplica corriente y se observan los animales durante un periodo de hasta 30 segundos en relación con la aparición de una respuesta extensora tónica de la pata trasera. Una convulsión tónica se define como una extensión de la pata trasera en exceso de 90 grados con respecto al plano del cuerpo. Los resultados se pueden tratar de una manera cuantitativa.

10 Composiciones farmacéuticas

[0214] Aunque un Compuesto de la invención puede administrarse a un mamífero en forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente, preferentemente, el compuesto se administra como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado. Dicho vehículo puede seleccionarse de entre excipientes y elementos auxiliares farmacéuticamente aceptables.

[0215] Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un Compuesto de la invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para lograr su finalidad terapéutica deseada. Aunque las necesidades individuales pueden variar, una determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto se sitúa dentro de los conocimientos de la técnica. Típicamente, un compuesto puede administrarse a un mamífero, por ejemplo, un humano, por vía oral en una dosis de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 1.500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día, para tratar, prevenir o mejorar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un Compuesto de la presente invención administrada a un mamífero va desde aproximadamente 0,0025 hasta aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Para una inyección intramuscular, la dosis es típicamente de manera aproximada la mitad de la dosis oral.

[0216] Una dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, y preferentemente de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces diariamente, por ejemplo, en forma de uno o más comprimidos o cápsulas, que contienen, cada uno de ellos, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0217] Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Principalmente, entre dichos animales se encuentran mamíferos, por ejemplo, humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende limitarse a a los mismos.

[0218] Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier medio que logre su finalidad deseada. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosificación administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del individuo en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, el género, la salud y el peso del receptor, la condición o el trastorno a tratar, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

[0219] En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multiparticulados extruidos que comprenden el compuesto de la invención.

[0220] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar rectalmente, y se formula en supositorios.

[0221] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inyección.

[0222] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar transdérmicamente.

[0223] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inhalación o por administración intranasal o transmucosal.

[0224] Alternativamente, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía intravaginal.

5 **[0225]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener entre aproximadamente un 0,01 y un 99 por ciento en peso, y preferentemente entre aproximadamente un 0,25 y un 75 por ciento en peso, de compuesto(s) activo(s).

10 **[0226]** Un método de la presente invención, tal como un método para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio en un animal que lo necesite, puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un compuesto de la presente invención. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

15 **[0227]** Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas por aquellos expertos en la materia. No obstante, la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico se sitúa claramente dentro del alcance de los profesionales expertos.

20 **[0228]** Un Compuesto de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una realización, sinérgica. Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede usar para tratar un trastorno o condición que sea diferente del trastorno o condición para el cual se está administrando el primer agente terapéutico, y de manera que dicho trastorno o condición puede ser o no una condición o trastorno según se define en la presente. En una realización, un Compuesto de la invención se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición individual que comprenda tanto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a V, como una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la presente invención, el segundo agente terapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a V y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de la invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la presente invención ejerce su efecto terapéutico para tratar un trastorno o condición.

35 **[0229]** El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar una crisis convulsiva, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, o un agente para tratar la depresión, o una mezcla de los mismos.

45 **[0230]** Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

55 **[0231]** En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

60 **[0232]** Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suproprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las

siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, de Paul A. Insel, en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporan en su totalidad a la presente a título de referencia. En la patente U.S. n.º 6.136.839, que se incorpora por la presente en su totalidad a título de referencia, se describen inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa adecuados, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, entre otros, rofecoxib y celecoxib.

[0233] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, entre otros, alproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

[0234] Entre los ejemplos de bloqueantes β -adrenérgicos útiles se incluyen, entre otros, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

[0235] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, entre otros, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantрил)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

[0236] Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, entre otros, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimelidina.

[0237] Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, entre otros, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina y cisplatino.

[0238] Agentes terapéuticos útiles para tratar un trastorno adictivo incluyen, entre otros, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina o un antagonista de serotonina.

[0239] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen, entre otros, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

- 5 **[0240]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la ansiedad se incluyen, entre otros, benzodiacepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiacepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiacepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanodiol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.
- 10 **[0241]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la epilepsia o una crisis convulsiva se incluyen, entre otros, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, GABA gamma-vinílico, acetazolamida, y felbamato.
- 15 **[0242]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar un ictus se incluyen, entre otros, anticoagulantes tales como heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.
- 20 **[0243]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una condición prurítica se incluyen, entre otros, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación; mentol; alcáfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.
- 25 **[0244]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una sicosis se incluyen, entre otros, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y clorprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.
- 30 **[0245]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la ALS se incluyen, entre otros, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiacepinas tales como clonacepán y dantroleno.
- 35 **[0246]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos cognitivos se incluyen, entre otros, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepepil; ibuprofeno; fármacos antisicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.
- 40 **[0247]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una migraña se incluyen, entre otros, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.
- 45 **[0248]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar vómitos se incluyen, entre otros, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiacepinas tales como loracepam y alprazolam.
- 50 **[0249]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la discinesia se incluyen, entre otros, reserpina y tetrabenacina.
- 55 **[0250]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar la depresión se incluyen, entre otros, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxacida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.
- 60 **[0251]** Una composición farmacéutica de la presente invención se elabora preferentemente de una manera que será conocida en sí misma teniendo en cuenta la presente exposición, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, elaboración de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al combinar el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar elementos auxiliares apropiados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.
- [0252]** Los excipientes apropiados incluyen sustancias de relleno tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato cálcico), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden adicionar uno o más agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.

5 **[0253]** Los agentes auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes, tales como por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilenglicol. A los núcleos de las grageas se les dota de recubrimientos adecuados que son resistentes a jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales opcionalmente pueden
10 contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de barnices y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. A los comprimidos o los recubrimientos de las grageas se les pueden adicionar sustancias colorantes o pigmentos, por ejemplo, con fines identificativos o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

15 **[0254]** Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras (*push-fit*) realizadas con gelatina, o cápsulas blandas, selladas, realizadas con gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, los cuales se pueden mezclar con sustancias de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como
20 talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores, o en forma de multiparticulados extruidos. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizadores.

25 **[0255]** Entre las posibles preparaciones farmacéuticas para administración rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales constan de una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases adecuadas para supositorios incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que constan de una combinación de compuesto activo con un material de base, tal como por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol, o hidrocarburo de parafina.

30 **[0256]** Entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o solución ácida. Alternativamente, una suspensión del compuesto activo se puede preparar en forma de una suspensión oleosa. Entre los vehículos o disolventes lipófilos adecuados para dicha suspensión se pueden incluir aceites grasos (por
35 ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores.

40 **[0257]** Los ejemplos siguientes son ilustrativos, aunque no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Las modificaciones y adaptaciones apropiadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son evidentes para aquellos expertos en la materia teniendo en cuenta esta exposición, se sitúan dentro del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

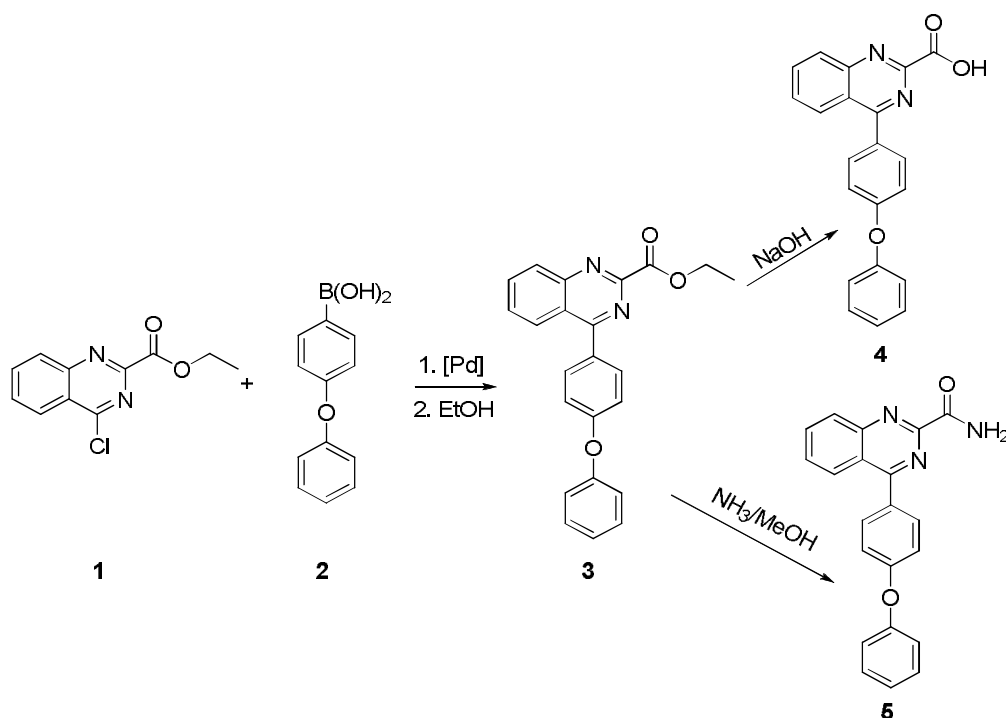
45 **Ejemplo 1**

4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxilato de etilo(3)

50 Ácido 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxílico (4)

4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxamida (5)

55 **[0258]**



(a) Una mezcla del compuesto **1** (1 g, 1,0 equiv., Syntech Dev.), el compuesto **2** (1 g), K_2CO_3 (2 g) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Aldrich, 0,1 equiv.), en 100 mL de EtOH/agua (99/1) se calentó a 50 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó (*quenched*) con agua (100 mL) y se extrajo con $CHCl_3$ (2x400 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, y el residuo se disolvió en EtOH (100 mL) a temperatura ambiente, y a continuación se adicionó H_2SO_4 (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante columna (Gel de sílice, $CHCl_3$) para obtener el compuesto **3** como un sólido blanco (1,2 g, rendimiento 80%): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, 1H, 8,3Hz), 8,25 (d, 1H, 8,3Hz), 8,01 (dt, 1H, 1,3 & 8,1Hz), 7,86 (d, 2H, 8,7Hz), 7,74 (dt, 1H, 1,3 & 8,1Hz), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 3H), 7,11 - 7,14 (m, 2H), 4,61 (q, 2H, 7,0Hz), 1,51 (t, 3H, 7,0Hz); LC/MS: m/z = 371,4 [M + H]⁺ (Calculado: 370,4).

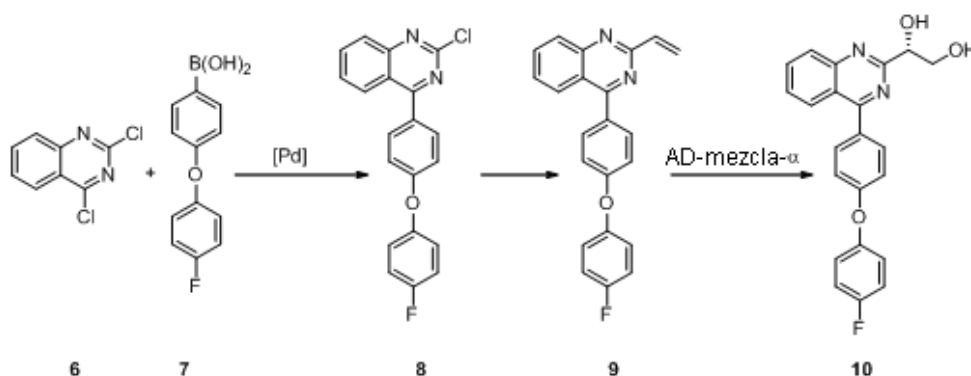
(b) Una mezcla del compuesto **3** (0,2 g) y NH_3 (7N en MeOH, 10 mL) se calentó a 50 °C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se tituló con agua, y el sólido se recolectó, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto **5** como un sólido blanco (0,11 g, rendimiento 60%): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1H, 8,3Hz), 8,25 (d, 1H, 8,3Hz), 8,15 (br, 1H, NH), 8,01 (dt, 1H, 1,3 & 8,1Hz), 7,86 (d, 2H, 8,9Hz), 7,73 (dt, 1H, 1,3 & 8,1Hz), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 5H), 5,99 (br, 1H, NH); LC/MS: m/z = 342,5 [M + H]⁺ (Calculado: 341,4).

(c) Una mezcla del compuesto **3** (0,2 g) en EtOH (5 mL) se trató con NaOH (1,5 mL, acuoso 2N) a 40 °C durante 10 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en TCM (20 mL) y se neutralizó con HCl (0,2N, 10 mL) a 0 °C. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para obtener el compuesto **4** como un sólido blanco (80 mg, rendimiento 44%): 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,06 - 8,11 (m, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,5 - 7,55 (m, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 5H); LC/MS: m/z = 343,5 [M + H]⁺ (Calculado: 342,4).

Ejemplo 2

(S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)etan-1,2-diol (10)

[0259]



(a) Se adicionó agua (3 mL) a una mezcla de compuesto **6** (0,5 g, 1,0 equiv., AstaTech, Inc.), compuesto **7** (0,7 g), Pd(Ph₃P)₄ (0,3 g), K₂CO₃ (0,4 g) y tolueno (10 mL) en nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 18 horas. Se adicionaron tolueno (100 mL) y agua (40 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se purificó mediante columna (TCM/hexanos 7/4) para obtener el compuesto **8** como un sólido amarillo (0,5 g, rendimiento 86%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, 1H, 8,9Hz), 7,97 (d, 1H, 8,6Hz), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, 8,1Hz), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 6H).

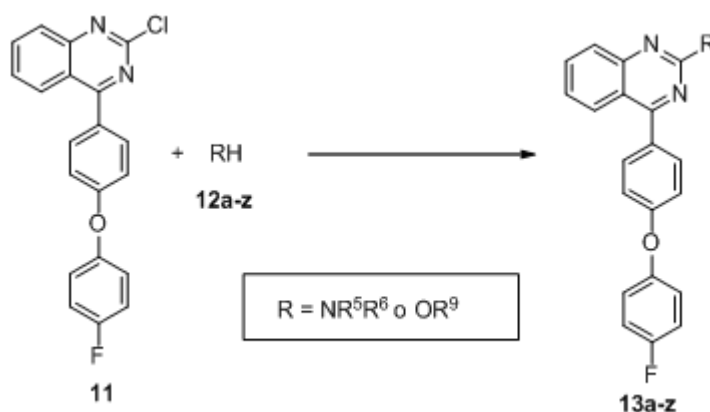
(b) Una mezcla de compuesto **8** (0,2 g, 0,57 mmol, 1,0 equiv.), pinacoléster del ácido vinilborónico (1,2 equiv., Aldrich), TBAF (1,0 mL, 1M en THF), 4 mL de THF/1 mL de DMF y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) se sometió a una corriente de argón, y a continuación, se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se adicionaron EtOAc (40 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante columna (TCM/hexanos 1/1) para obtener el compuesto **9** como un sólido blanco (0,1 g): LC/MS: m/z = 343,2 [M + H]⁺ (Calculado: 342,4).

(c) Se adicionó AD-mix-α (0,5 g) a una mezcla del compuesto **9** (0,1 g) en 10 mL de t-BuOH/agua (1/1) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adicionaron EtOAc (40 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante columna (gel de sílice, TCM/MeOH 10/0,5) para obtener el compuesto del título **10** como un sólido blanco (80 mg, rendimiento 70%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, 1H, 8,3Hz), 8,13 (d, 1H, 8,3Hz), 7,95 - 7,99 (m, 1H), 7,82 (d, 2H, 8,9Hz), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 6H), 5,08 - 5,11 (m, 1H), 4,8 (br, 2H, -OH), 4,12 - 4,18 (m, 2H); LC/MS: m/z = 377,0 [M + H]⁺ (Calculado: 376,4).

Ejemplo 3

Síntesis de los compuestos 13a-13z

[0260]

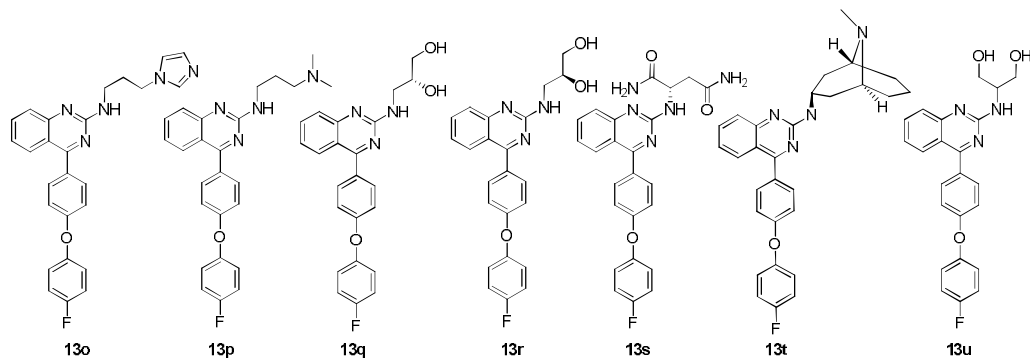
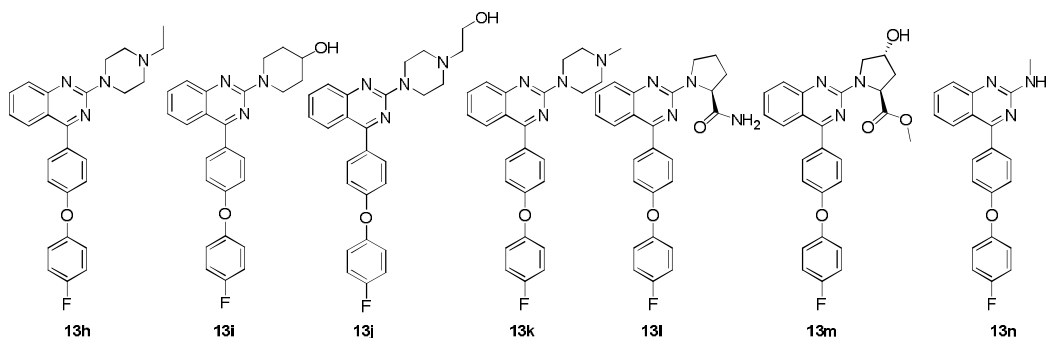
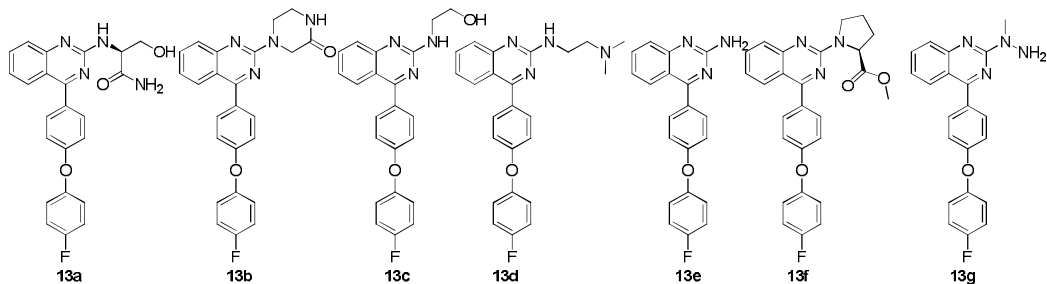


12a: H-SER-NH₂ HCL (ALDRICH); 12b: PIPERAZIN-2-ONA (Tyger Scientific Inc.); 12c: ETANOLAMINA (ALDRICH); 12d: N,N-DIMETILETILENDIAMINA (ALDRICH); 12e: NH₃ (7N~ en MeOH, ALDRICH); 12f: CLORHIDRATO DE METIL ÉSTER DE L-PROLINA (ALDRICH); 12g: METILHIDRAZINA (ALDRICH); 12h: N-ETILPIPERAZINA (ALDRICH); 12i: 4-HIDROXIPIPERIDINA (ALDRICH); 12j: N-(2-HIDROXIETIL)PIPERAZINA (ALDRICH); 12k: 1-METILPIPERAZINA (ALDRICH); 12l: H-PRO-NH₂ L-PROLINAMIDA (ACROS); 12m: H-HYP-OME HCL (ALDRICH); 12n: METILAMINA (ALDRICH); 12o: N-(3-AMINOPROPIL)IMIDAZOL (ALDRICH); 12p: N,N-DIMETIL-1,3-PROPANODIAMINA (ACROS); 12q: (R)-3-AMINO-1,2-PROPANODIOL (TCI-US); 12r: (S)-3-AMINO-1,2-PROPANODIOL (TCI-US); 12s: H-ASN-NH₂ HCL (SIGMA); 12t: ENDO-9-METIL-9-AZABICICLO[3,3,1]-NONAN-3-AMINA (Trylead Chemical Technology Co., Ltd.);

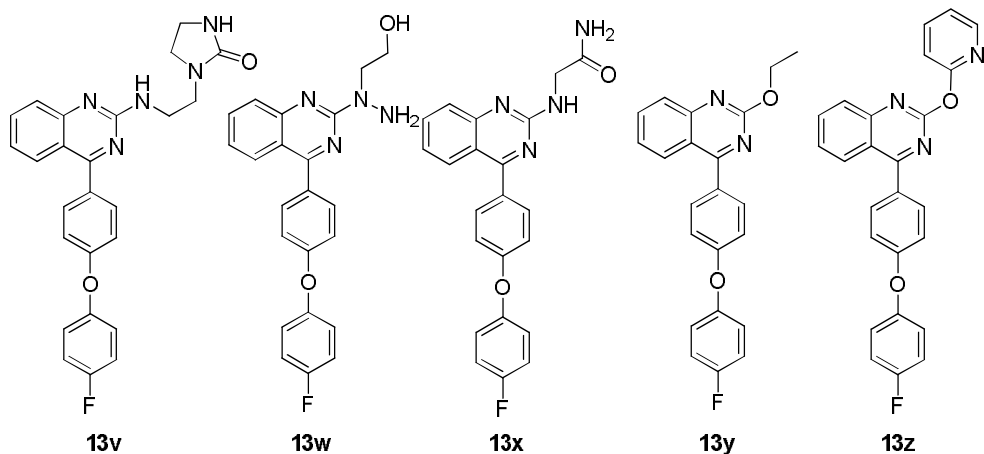
12u: 2-AMINO-1,3-PROPANODIOL (FLUKA); 12v: 1-(2-AMINOETIL)-2-IMIDAZOLIDONA (OAKWOOD); 12w: 2-HIDROXIETILHIDRAZINA (ALDRICH); 12x: CLORHIDRATO DE GLICINAMIDA (ALDRICH); 12y: ETANOL (ALDRICH); 12z: 2-HIDROXIPIRIDINA (ALDRICH).

5 **[0261]** Procedimiento general para la preparación de los compuestos 13a-z: Una mezcla de compuesto **11** (0,2 g, 1,0 equiv.), RH (**12a-z**, 1,05 equiv.), en donde R es NR⁵R⁶ u OR⁹, K₂CO₃ (2 equiv.) y TEA (2 equiv.) en 3 mL de DMF se agitó a 100 °C durante 24 horas. Se adicionaron agua (5 mL) y EtOAc (30 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante columna (TCM/MeOH 10/0,2 a 10/5) para obtener los compuestos **13a-z** con rendimiento de 20 a 90%.

10



15



- 5 **[0262] (S)-2-{4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-quinazolin-2-ilamino}-3-hidroxi-propionamida (13a, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,81 (d, 1H, 7,8Hz), 7,61 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, 1H, 8,5Hz), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 6H), 4,65 (t, 1H, 4,8Hz), 3,93 (dd, 1H, 5,0 & 10,9Hz), 3,85 (dd, 1H, 4,8 & 11,0Hz); LC/MS: m/z = 419,2 [M + H]⁺ (Calculado: 418,4).
- 10 **[0263] 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-2-ona (13b, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 1H, 8,1Hz), 7,65 - 7,71 (m, 4H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, 5,2Hz), 3,44 (t, 2H, 5,1Hz); LC/MS: m/z = 415,1 [M + H]⁺ (Calculado 414,4).
- 15 **[0264] 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-amino)etanol (13c, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,81 - 8,1 (m, 5H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 6H), 3,76 - 3,94 (m, 4H); LC/MS: m/z = 376,1 [M + H]⁺ (Calculado 375,4).
- 20 **[0265] N¹-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina (13d, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (d, 1H, 8,1Hz), 8,12 (dd, 1H, 7,8 & 8,2Hz), 7,98 (d, 2H, 8,3Hz), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 6H), 4,21 (t, 2H, 6,1Hz), 3,54 - 3,58 (m, 2H); LC/MS: m/z = 403,1 [M + H]⁺ (Calculado 402,5).
- 25 **[0266] 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina (13e, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,81 - 7,81 (m, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 3H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 6H); LC/MS: m/z = 332,0 [M + H]⁺ (Calculado 331,3).
- 30 **[0267] 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (13f, sólido blanco):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 - 7,84 (m, 5H), 6,98 - 7,12 (m, 7H), 4,67 - 4,71 (m, 1H), 3,82 - 3,94 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 3H); LC/MS: m/z = 444,1 [M + H]⁺ (Calculado 443,5).
- 35 **[0268] 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(1-metilhidrazinil)quinazolina (13g, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78 - 7,83 (m, 3H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, 8,3Hz), 7,21 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (d, 2H, 8,3Hz), 5,07 (s, 2H, -NH₂), 3,38 (s, 3H); LC/MS: m/z = 361,1 [M + H]⁺ (Calculado 360,4).
- 40 **[0269] 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolina (13h, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, 1H, 8,1Hz), 7,76 (d, 2H, 8,8Hz), 7,66 - 7,68 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 6H), 4,09 - 4,15 (m, 4H), 2,55 - 2,71 (m, 6H), 1,22 (t, 3H, 7,2Hz); LC/MS: m/z = 429,1 [M + H]⁺ (Calculado 428,5).
- 45 **[0270] 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperidin-4-ol (13i, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 1H, 8,1Hz), 7,67 (d, 2H, 8,8Hz), 7,55 - 7,59 (m, 2H), 7,01 - 7,11 (m, 6H), 4,56 - 4,62 (m, 2H), 3,89 - 3,93 (m, 1H), 3,28 - 3,41 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 2H), 1,52 - 1,58 (m, 2H); LC/MS: m/z = 416,2 [M + H]⁺ (Calculado 415,5).
- 50 **[0271] 2-(4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)etanol (13j, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, 8,1Hz), 7,67 (d, 2H, 8,8Hz), 7,58 - 7,61 (m, 2H), 7,10 - 7,14 (m, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 6H), 4,06 - 4,12 (m, 4H), 3,69 - 3,73 (m, 2H), 2,66 - 2,76 (m, 6H); LC/MS: m/z = 445,1 [M + H]⁺ (Calculado 444,5).
- 55 **[0272] 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (13k, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H, 8,3Hz), 7,76 (d, 2H, 8,8Hz), 7,66 - 7,68 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,10 - 7,13 (m, 6H), 4,11 - 4,16 (m, 4H), 2,63 - 2,68 (m, 4H), 2,46 (s, 3H); LC/MS: m/z = 415,1 [M + H]⁺ (Calculado 414,5).
- 60 **[0273] (S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-pirrolidin-2-carboxamida (13l, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,93 (d, 1H, 8,3Hz), 7,76 (d, 2H, 8,8Hz), 7,69 - 7,71 (m, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 6H), 4,72 - 4,74 (m, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 2,31 - 2,39 (m, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 3H); LC/MS: m/z = 429,1 [M + H]⁺ (Calculado 428,5).
- [0274] 1-(4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (13m, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 - 7,89 (m, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 4H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,0 - 7,06 (m, 6H), 4,79 (dd, 1H, 7,6 & 8,0Hz), 4,54 - 4,58 (m, 1H), 3,86 - 3,94 (m, 2H), 3,58 - 3,64 (m, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 1H), 2,11 - 2,19 (m, 1H); LC/MS: m/z = 460,1 [M + H]⁺ (Calculado 459,5).
- [0275] 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-N-metilquinazolin-2-amina (13n, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,6 - 7,7 (m, 4H), 7,49 (d, 1H, 8,5Hz), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,12 - 7,16 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, 8,7Hz), 2,85 (d, 3H, 4,8Hz); LC/MS: m/z = 346,1 [M + H]⁺ (Calculado 345,4).
- [0276] N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(4-(4-fluorofenoxi)-fenil)-quinazolin-2-amina (13o, sólido amarillo):** ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77 (d, 1H, 8,3Hz), 7,69 (s, 1H), 7,6 - 7,64 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, 8,1Hz), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,0 - 7,12 (m, 7H), 6,97 (s, 1H), 4,09 (t, 2H, 7,0Hz), 3,51 (t, 2H, 6,8Hz), 2,1 - 2,16 (m, 2H); LC/MS: m/z = 440,2 [M + H]⁺

(Calculado 439,5).

- 5 **[0277] N^1 -(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)- N^3 , N^3 -dimetilpropan-1,3-diamina (13p, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H, 8,1Hz), 7,66 - 7,73 (m, 4H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 6,98 - 7,14 (m, 6H), 5,75 (br, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 2H), 2,74 - 2,8 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,04 - 2,09 (m, 2H); LC/MS: $m/z = 417,1$ [M + H]⁺ (Calculado 416,5).
- 10 **[0278] (R)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-propano-1,2-diol (13q, aceite amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H, 8,1Hz), 7,66 - 7,74 (m, 4H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 6H), 5,75 (br, 1H), 3,89 - 3,94 (m, 1H), 3,63 - 3,77 (m, 4H); LC/MS: $m/z = 406,1$ [M + H]⁺ (Calculado 405,4).
- 15 **[0279] (S)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-propano-1,2-diol (13r, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,89 (d, 1H, 8,1Hz), 7,68 - 7,75 (m, 4H), 7,28 - 7,3 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 6H), 5,75 (br, 1H), 3,89 - 3,94 (m, 1H), 3,63 - 3,77 (m, 4H), 2,11 (br, 2H, -OH); LC/MS: $m/z = 406,1$ [M + H]⁺ (Calculado 405,4).
- 20 **[0280] (S)-2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-succinamida (13s, sólido blanco):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, 8,5Hz), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 6H), 5,14 - 5,17 (m, 1H), 2,81 - 2,92 (m, 2H); LC/MS: $m/z = 446,2$ [M + H]⁺ (Calculado 445,4).
- 25 **[0281] 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-N-((1R,3S,5S)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-il)quinazolin-2-amina (13t, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H, 8,1Hz), 7,67 - 7,74 (m, 4H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 6H), 5,16 - 5,18 (m, 1H), 4,65 - 4,67 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,67 - 2,82 (5H), 2,11 - 2,19 (m, 3H), 1,5 - 1,67 (m, 3H), 1,25 - 1,3 (m, 1H); LC/MS: $m/z = 469,1$ [M + H]⁺ (Calculado 468,6).
- 30 **[0282] 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-amino)propan-1,3-diol (13u, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,61 - 7,66 (m, 4H), 7,4 (d, 1H, 8,3Hz), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 5H), 6,73 - 6,78 (m, 1H, NH), 4,57 - 4,62 (m, 2H, -OH), 4,02 - 4,07 (m, 1H), 3,49 - 3,53 (m, 4H); LC/MS: $m/z = 406,1$ [M + H]⁺ (Calculado 405,4).
- 35 **[0283] 1-(2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-amino)-etil)-imidazolidin-2-ona (13v, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,87 (d, 1H, 8,6Hz), 7,61 - 7,72 (m, 4H), 7,09 - 7,14 (m, 6H), 3,73 (dd, 2H, 5,9 & 6,3Hz), 3,6 (dd, 2H, 6,3 & 7,6Hz), 3,48 (dd, 2H, 5,9 & 6,3Hz), 3,35 (dd, 2H, 6,3 & 7,6Hz); LC/MS: $m/z = 444,1$ [M + H]⁺ (Calculado 443,5).
- 40 **[0284] 2-(1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-hidrazinil)-etanol (13w, sólido amarillo):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,71 - 7,76 (m, 3H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, 8,3Hz), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, 8,8Hz), 4,98 (br, 2H, -NH₂), 4,58 (br, 1H, -OH), 3,85 (t, 2H, 7,3Hz), 3,6 - 3,64 (m, 2H); LC/MS: $m/z = 391,1$ [M + H]⁺ (Calculado 390,4).
- 45 **[0285] 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-amino)-acetamida (13x, sólido blanco):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,81 (d, 1H, 8,1Hz), 7,7 - 7,76 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, 8,6Hz), 7,35 - 7,38 (m, 2H, -CONH₂), 7,15 - 7,31 (m, 7H), 7,03 (br, 1H, NH), 3,96 (d, 2H, 6,1Hz); LC/MS: $m/z = 389,2$ [M + H]⁺ (Calculado 388,4).
- 50 **[0286] 2-etoxi-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolina (13y, sólido blanco):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (ddd, 1H, 0,6, 1,3 & 8,6Hz), 7,78 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 3H), 7,32 (dt, 1H, 1,3 & 8,3Hz), 6,99 - 7,04 (m, 6H), 4,53 (q, 2H, 7,2Hz), 1,43 (t, 3H, 7,1Hz); LC/MS: $m/z = 361,1$ [M + H]⁺ (Calculado 360,4).
- 55 **[0287] 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin-2-iloxi)-quinazolina (13z, sólido blanco):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,3 (d, 1H, 8,3Hz), 8,14 - 8,17 (m, 2H), 7,85 - 7,96 (m, 4H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,2 - 7,34 (m, 6H), 6,54 (d, 1H, 8,9Hz), 6,37 (dd, 1H, 1,3 & 6,9Hz); LC/MS: $m/z = 410,0$ [M + H]⁺ (Calculado 409,4).

Ejemplo 4

[0288] Los compuestos representativos de la invención se han sometido a prueba en el ensayo de tinción de FLIPR^{TETRA}® o FLIPR[®] sódico, con ensayo de KCl y ensayo electrofisiológico (EP) para la actividad bloqueadora de los canales de sodio, que se describieron anteriormente de forma detallada. Los valores representativos se indican en la TABLA 2.

TABLA 2

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueadores de canales de sodio (Na_v)			
COMPUESTO	FLIPR $\text{Na}_v1,7$ IC_{50} (μM) \pm SEM	EP $\text{Na}_v1,7$ K_i (μM)	EP $\text{Na}_v1,7$ K_r (μM)
N^1 -(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)- N^2 , N^2 -dimetiletano-1,2-diamina (13d)	0,317 \pm 0,026		
2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)etanol (13c)	0,369 \pm 0,046		
(S)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]quinazolin-2-ilamino}-3-hidroxi-	0,836 \pm 0,098	0,74 \pm 0,05	

Evaluación de los compuestos sometidos a prueba como bloqueadores de canales de sodio (Na _v)			
COMPUESTO	FLIPR Na _v 1,7 IC ₅₀ (μM) ± SEM	EP Na _v 1,7 K _i (μM)	EP Na _v 1.7 K _r (μM)
propionamida (13a)			
4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-2-ona (13b)	0,839±0,066		
4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina (13e)	0,426±0,125		
1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de(S)-metilo (13f)	0,642±0,114	0,62±0,19	23,90±4,71
4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(1-metilhidrazinil)quinazolona (13g)	0,309±0,041		
2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolona (13h)	0,236±0,041		
1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperidin-4-ol (13i)	0,428±0,073		
2-(4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)etanol (13j)	0,104±0,010		
4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolona (13k)	0,418±0,058	0,07±0,02	2,09±0,24
(S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (13l)	0,105±0,011	0,19±0,07	
1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (13m)	0,833±0,162		
N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina (13o)	0,325±0,084		
N ¹ -(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-N ² ,N ² -dimetilpropano-1,3-diamina (13p)	0,205±0,020		
4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-N-metil-quinazolin-2-amina (13n)	0,294±0,048		
(R)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propano-1,2-diol (13q)	0,071±0,011	0,22±0,03	
(S)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propano-1,2-diol (13r)	0,320±0,079		
(S)-2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)succinamida (13s)	0,313±0,054		
4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-N-((1R,3S,5S)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-il)quinazolin-2-amina (13t)	0,228±0,053	0,02±0,00	
2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)propano-1,3-diol (13u)	0,208±0,111	0,64±0,02	55,33±14,77
1-(2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona (13v)	0,204±0,071	0,46±0,04	23,67±2,91
2-(1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)hidrazinil)etanol (13w)	0,070±0,017		
2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)acetamida (13x)	> 20		
4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxamida (5)	0,097±0,024	0,12±0,01	
4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxilato de etilo (3)	1,570±0,456		
Ácido 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxílico (4)	> 20		
(S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)etano-1,2-diol (10)	0,849±0,193		
2-etoxi-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolona (13y)	0,995±0,164		
4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin-2-iloxi)quinazolona (13z)	1,910±0,431		

[0289] Después de describir exhaustivamente esta invención, aquellos con conocimientos habituales en la materia comprenderán que puede llevarse a cabo lo mismo descrito dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención o cualquier forma de realización de esta.

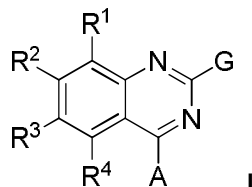
5

[0290] Otras formas de realización de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica al considerar la memoria descriptiva y la práctica de la invención dada a conocer en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo como ejemplificativos, y que las reivindicaciones siguientes indiquen el verdadero alcance de la invención.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la Fórmula I:



5

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

10 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano; amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, (alquilsulfonilamino)alquilo, ureido, (aminocarbonil)alquilamino y (carboxialquil)amino;

15 G es G¹, G², G³ o G⁴, en donde

G¹ es -NR⁵R⁶, en donde

R⁵ es H, alquilo o NH₂,

R⁶ es

20 a) H,

b) alquilo,

c) hidroxialquilo,

d) (aminocarbonil)alquilo,

e) (aminocarbonil)(hidroxial)alquilo;

25 f) aminoalquilo,

g) alquilaminoalquilo,

h) dialquilaminoalquilo,

i) cicloalquilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

30 j) (cicloalquil)alquilo, en donde el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

35 k) arilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

40 l) arilalquilo, en donde el grupo arilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

m) heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

45 n) heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano;

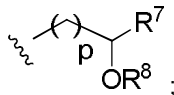
50 o) heterociclo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano; o

p) heterocicloalquilo, en donde el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano; o

55

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo,

alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;
 G^2 es;



5 p es 0, 1 ó 2;
 R^7

a) es $-(CH_2)_qOH$, en donde q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; o
 b) se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, y alcoxi; y

10

R^8 es hidrógeno o un enlace;

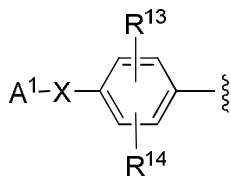
G^3 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en donde el heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano; y

15

G^4 es $-OR^9$, en donde R^9 es alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano;

20

A es



en donde

A^1 es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

25

X es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ o $-NH-$; y

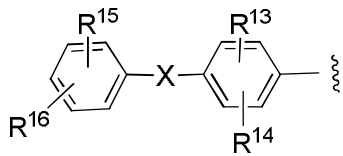
R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo;

30

con la condición de que cuando G es G^1 , en donde R^5 es hidrógeno o alquilo y R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, y X es $-O-$, entonces dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no son alcoxi al mismo tiempo.

2. Compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde A es A' que tiene la estructura:

35



en donde X es $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ o $-NH-$, y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo.

40

3. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es a) $-O-$;

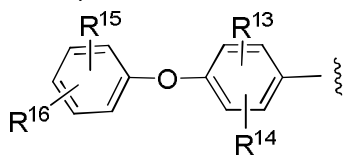
45

- b) $-S-$;
- c) $-SO-$;
- d) $-SO_2-$;
- e) $-CH_2-$; o
- f) $-NH-$.

50

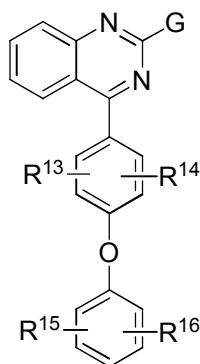
4. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 3 opción a), o una sal o solvato de este

farmacéuticamente aceptables, en donde A es A" que tiene la estructura:



en donde

- 5 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; y preferentemente en donde A es A", y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno, con la Fórmula II:



II

10

o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es como se definió en la reivindicación 1, y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo.

15

5. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de manera independiente del grupo compuesto por C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, halógeno, halo(C_{1-6})alquilo, hidroxilo(C_{1-6})alquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxi(C_{1-6})alquilo, C_{1-4} alcoxi(C_{1-6})alquilo, ureido, C_{1-6} acilamino, tiol, C_{1-6} aciloxi, azido, mercapto(C_{1-6})alquilo, C_{1-6} alcoxi, carboxi y aminocarbonilo.

20

6. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es G^1 , y en donde preferentemente R^5 de G^1 es

25

- (a) H y R^6 es tal como se definió en la reivindicación 1;
- (b) alquilo y R^6 es tal como se definió en la reivindicación 1; o
- (c) NH_2 y R^6 es tal como se definió en la reivindicación 1.

7. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde

30

- (a) R^6 de G^1 es hidrógeno y R^5 es tal como se definió en la reivindicación 1;
- (b) R^6 de G^1 es alquilo, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;
- (c) R^6 de G^1 es hidroxialquilo y R^5 es tal como se definió en la reivindicación 1;
- (d) R^6 de G^1 es (aminocarbonil)alquilo y R^5 es tal como se definió en la reivindicación 1;
- (e) R^6 de G^1 es (aminocarbonil)(hidroxilo)alquilo y R^5 es tal como se definió en la reivindicación 1;
- (f) G^1 es aminoalquilo, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;
- (g) R^6 de G^1 es alquilaminoalquilo, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;
- (h) R^6 de G^1 es dialquilaminoalquilo, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;
- (i) R^6 es cicloalquilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;
- (j) R^6 es (cicloalquilo)alquilo, en donde el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo y ciano, y R^5 es como se definió en la reivindicación 1;

35

40

45

(k) R⁶ es arilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1;

5 (l) R⁶ es arilalquilo, en donde el grupo arilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1;

10 (m) R⁶ es heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1;

15 (n) R⁶ es heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1; o

20 (o) R⁶ es heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo compuesto por pirrol, imidazol, piridina, pirimidina y piridazina, en donde el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1.

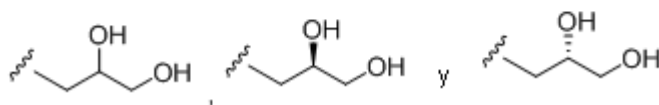
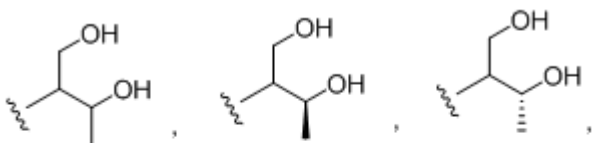
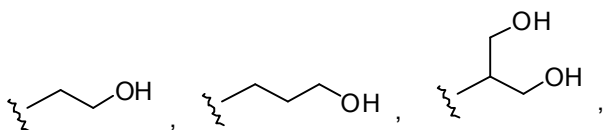
8. Compuesto de la reivindicación 7, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde

25 en la opción (a), G¹ es -NH₂ ó -NH(NH₂);

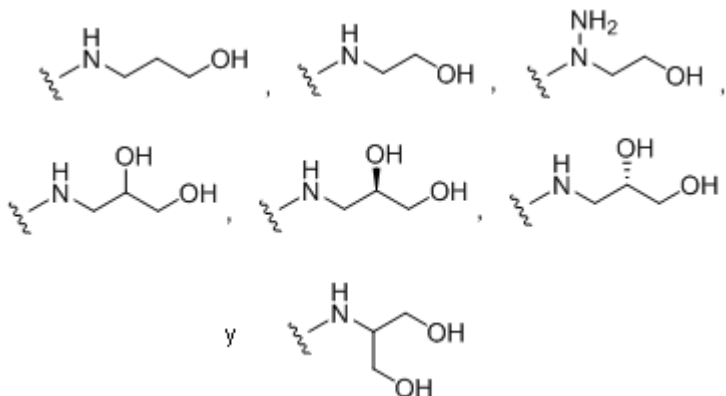
en la opción (b), G¹ es -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(C₁₋₄ alquilo)(C₁₋₄ alquilo) o -N(NH₂)(C₁₋₄ alquilo);

en la opción (c), R⁶ se selecciona del grupo compuesto por

30

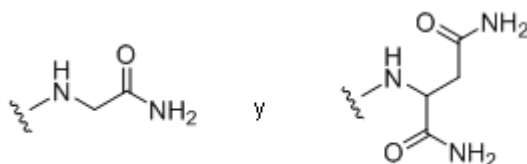


y R⁵ es H, NH₂ ó C₁₋₄ alquilo, y en donde preferentemente G¹ se selecciona del grupo compuesto por

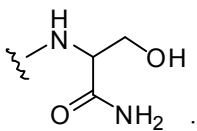


35

en la opción (d), G se selecciona del grupo compuesto por



en la opción (e), G¹ es



5

o

en la opción (h), R⁶ es dimetilamino(C₂₋₄)alquilo, y R⁵ es H.

9. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁵ es hidrógeno.

10

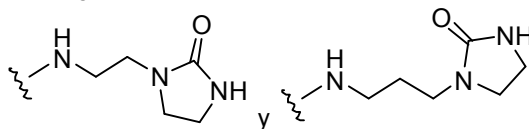
10. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde

(a) R⁶ es heterociclo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1; o

15

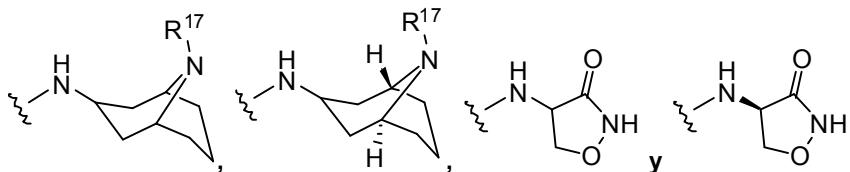
(b) R⁶ es heterocicloalquilo, en donde el grupo heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano, y R⁵ es como se definió en la reivindicación 1, y en donde preferentemente G¹ se selecciona del grupo compuesto por

20



25

11. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G¹ se selecciona del grupo compuesto por:



30

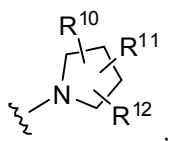
en donde R¹⁷ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo.

12. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcocarbonilo y ciano.

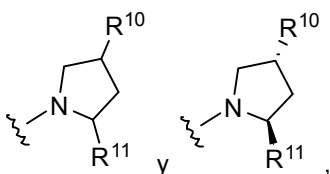
35

13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 12, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es G¹ que tiene la estructura:

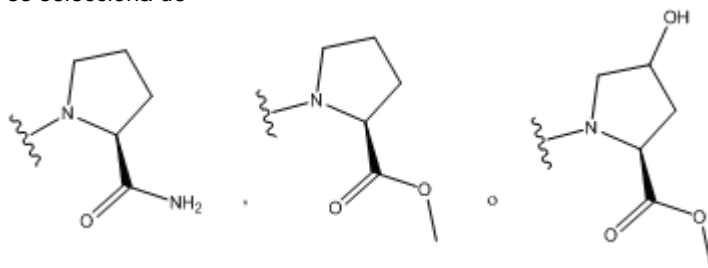
40



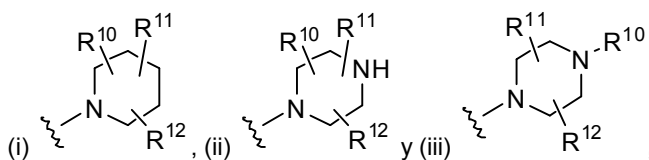
5 en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcocarbonilo y ciano; y preferentemente G^1 se selecciona del grupo compuesto por



10 en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcocarbonilo; y más preferentemente G^1 se selecciona de

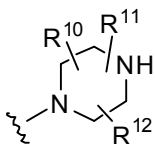


15 14. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 12, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es G^1 seleccionado del grupo compuesto por

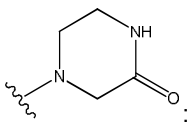


20 en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno, halo(C_{1-4})alquilo, halo(C_{1-4})alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, amino, amino(C_{1-4})alquilo, C_{1-2} alquilamino(C_{1-4})alquilo, di(C_{1-2})alquilamino(C_{1-4})alquilo, aminocarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcocarbonilo y ciano, siempre que cuando G^1 sea (iii), entonces R^{10} es diferente de hidrógeno; y en donde preferentemente

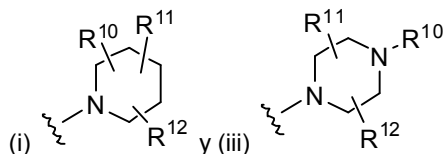
25 (a) G^1 es



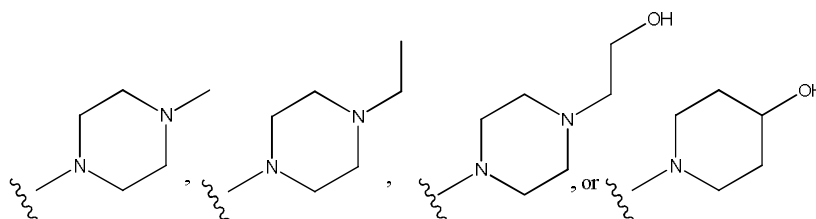
30 en donde tanto R^{10} como R^{11} son hidrógeno, y R^{12} se selecciona del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcocarbonilo; y más preferentemente G^1 es



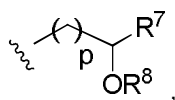
(b) G¹ se selecciona del grupo compuesto por



5 en donde tanto R¹¹ como R¹² son hidrógeno, y R¹⁰ se selecciona del grupo compuesto por oxo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, aminocarbonilo, carboxi y alcóxicarbonilo, y más preferentemente G¹ se selecciona de



10 15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es G²



15 en donde

p es 0, 1 ó 2;
R⁷

20 a) es -(CH₂)_qOH, en donde q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; o
b) se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, amino, alquilamino, dialquilamino y alcoxi; y

R⁸ es hidrógeno o un enlace;

y/o en donde p es 0 o p es 1;

25 y/o en donde R⁷ es hidrógeno, amino o alcoxi.

16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 15, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde

30 (a) R⁷ es hidrógeno,
(b) R⁷ es -(CH₂)_qOH, y q es 0, 1, 2 ó 3, y en donde preferentemente q es 0; o
(c) G² se selecciona de -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ ó -CH(OH)-CH₂OH.

35 17. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde G es G³, que es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, en donde el heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano.

40 18. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde

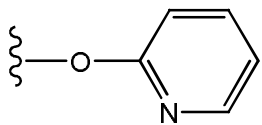
45 (i) G⁴ es -OR⁹, en donde R⁹ es alquilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo y ciano, y en donde preferentemente

(a) R⁹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano.

(b) R⁹ es heteroarilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano; o

(c) R⁹ es arilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo y ciano;

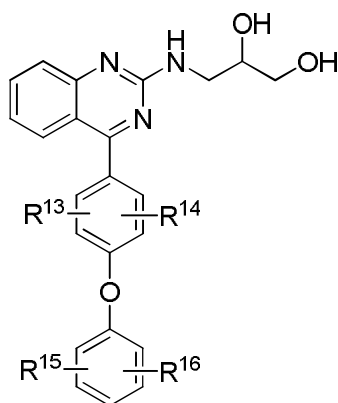
(ii) G⁴ se selecciona de -OCH₂CH₃ o



y en donde preferentemente X es -O- o -S-.

19. Compuesto de la reivindicación 1, que tiene

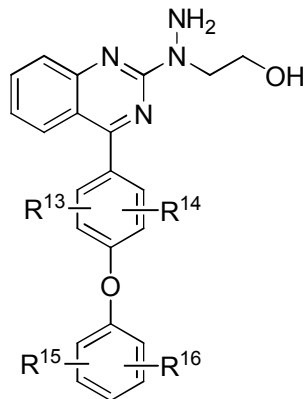
(a) la Fórmula III:



III

o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo;

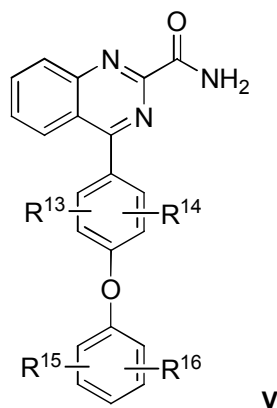
(b) la Fórmula IV:



IV

o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo; o

5 (c) la Fórmula V:



10 o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, mercaptoalquilo, alcoxi, carboxi y aminocarbonilo.

15 20. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R^{13} y R^{14} son hidrógeno.

21. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en donde R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno o halo.

20 22. Compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

- N^1 -(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)- N^2, N^2 -dimetiletan-1,2-diamina;
 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)etanol;
 (S)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]quinazolin-2-ilamino}-3-hidroxi-propionamida;
 25 4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-2-ona;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina;
 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-quinazolin-2-il)-pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(1-metilhidrazinil)quinazolina;
 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolina;
 30 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperidin-4-ol;
 2-(4-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina;
 (S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo;
 35 N -(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-amina;
 N^1 -(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)- N^3, N^3 -dimetilpropan-1,3-diamina;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)- N -metilquinazolin-2-amina;
 (R)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-propan-1,2-diol;
 (S)-3-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-propan-1,2-diol;
 40 (S)-2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-succinamida;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)- N -((1*R*,3*S*,5*S*)-9-metil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-il)quinazolin-2-amina;
 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-propan-1,3-diol;
 1-(2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-etil)imidazolidin-2-ona;
 2-(1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)hidrazinil)etanol;
 45 2-((4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)-acetamida;
 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxamida;
 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxilato de etilo;
 ácido 4-(4-fenoxifenil)quinazolin-2-carboxílico;
 (S)-1-(4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)quinazolin-2-il)etan-1,2-diol;
 50 2-etoxi-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-quinazolina;
 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-(piridin-2-iloxi)quinazolina;

o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables.

- 5 23. Compuesto que tiene la Fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
24. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 25. Método para cribar un compuesto candidato en relación con su capacidad de unirse a un sitio de unión en una proteína usando un compuesto radiomarcado de la reivindicación 23, que comprende i) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una preparación in vitro que comprende un canal de sodio, subunidad o fragmento solubles o asociados a la membrana, en condiciones que permiten que el compuesto radiomarcado se una al canal, subunidad o fragmento, respectivamente, para formar un conjugado; ii) titular la mezcla con un compuesto candidato; y
- 15 iii) determinar la capacidad del compuesto candidato de desplazar el compuesto radiomarcado con respecto a dicho canal, subunidad o fragmento.
- 20 26. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 ó una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal causado por traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca; o proporcionar anestesia local, y preferentemente para el tratamiento de dolor.
- 25 27. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar apoplejía, daño neuronal causado por traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelosa, ataxia, distonía, temblor, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca; o proporcionar anestesia local en un mamífero, y preferentemente para tratar dolor seleccionado de dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 30 28. Método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptables, con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- 35