



No. 11-168005-00000-0000

Fecha: 2011-12-06 15:05:09

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 84

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE ESPIROOXINDOL
Y SUS USOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 491/22

71. SOLICITANTE XENON PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO British Columbia, Canada

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-168005- -00000-0000

Fecha: 2011-12-06 15:05:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **XENON PHARMACEUTICALS INC.**

Dirección: 3650 Gilmore Way, Burnaby,
British Columbia V5G 4W8, Canada.

Nacionalidad o domicilio: British Columbia,
Canada

Lugar de Constitución: Canada

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040187 Fecha 28 de junio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/002708 A1 Fecha 06 de enero de 2011

6 **TÍTULO (54)** ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE ESPIROOXINDOL Y SUS USOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 491/22

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

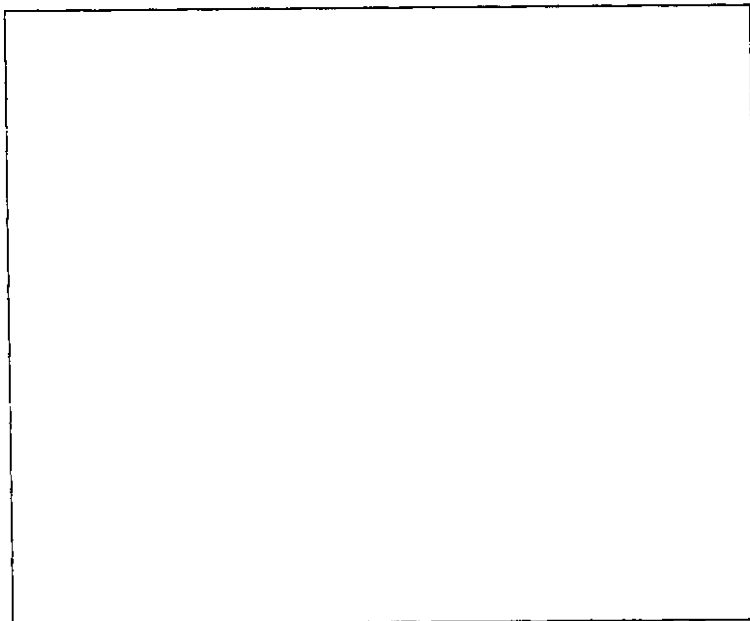
29 de junio de 2009

(31) Número de Solicitud

61/221,424

9 **Comprobante de pago No.** 11-109621 **Fecha** 09 de noviembre de 2011.

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

- 1.) **CHAFEEV, Mikhail**
(1403 4788 Hazel Street, Burnaby, British Columbia V5H 4V9, Canada);
- 2.) **FU, Jianmin**
(3170 Quintette Crescent, Coquitlam, British Columbia V3E 3B6, Canada);
- 3.) **CADIEUX, Jean-Jacques**
(#7 5090 East Hastings Street, Burnaby, British Columbia V5B 1P6, Canada).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109621

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168005- -00000-0000

Fecha: 2011-12-06 15:05:09 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

000003

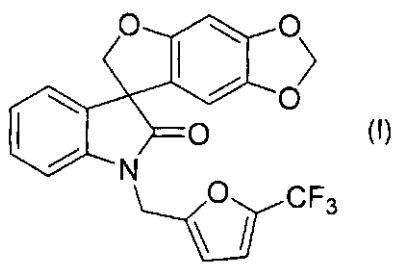
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:19

RESUMEN

Esta invención está dirigida al (*S*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I):



o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo. Este (*S*)-enantiómero es útil en el tratamiento de enfermedades o condiciones, como el dolor, que mejoran o se alivian mediante la modulación de canales de sodio regulados por voltaje.

0000004

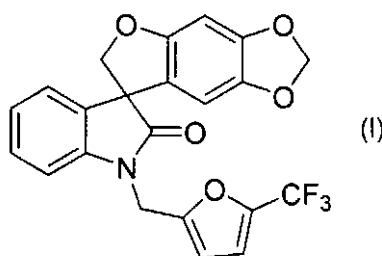
ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE ESPIROOXINDOL Y SUS USOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un enantiómero específico de un compuesto del
5 espirooxindol (*spiro-oxindole*), específicamente al uso del enantiómero en terapéutica humana o veterinaria, para tratar enfermedades o condiciones en mamíferos, preferiblemente humanos, que son mejoradas o aliviadas mediante la modulación, preferiblemente por inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje (*voltage-gated sodium channels*).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La Solicitud de Patente PCT Publicada No. WO 2006/110917, cuya divulgación se incorpora en su totalidad por referencia en la presente, divulga ciertos compuestos de espirooxindol, en particular 1'-{5-(trifluorometil)furan-2-il}metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno, en otras palabras, el compuesto correspondiente a la siguiente fórmula (I):

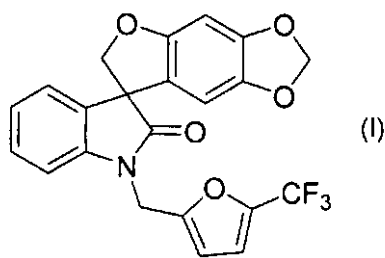


15 Estos compuestos son descritos en la mencionada referencia como útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones, tales como dolor, en mamíferos, preferiblemente humanos, las cuales son mejoradas o aliviadas mediante la modulación, preferiblemente por inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje.

RESUMEN DE LA INVENCION

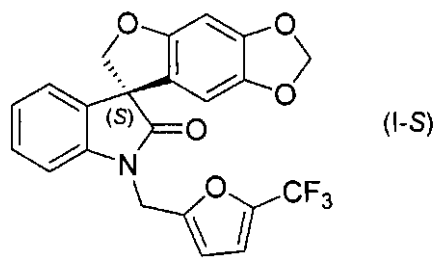
20 La presente invención está dirigida al descubrimiento de que el enantiómero-(*S*) y el enantiómero-(*R*) del siguiente compuesto de fórmula (I):

000005



demuestran una diferencia en potencia para la inhibición de la actividad de canales de sodio regulados por voltaje.

En consecuencia, en un aspecto, la invención provee el enantiómero-(*S*) de 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno, es decir, el enantiómero-(*S*) con la fórmula (I-*S*) siguiente:



o un solvato o prodroga aceptables del mismo. Preferiblemente, el enantiómero-(*S*) está sustancialmente libre del enantiómero-(*R*).

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una presentación, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), en un portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad que sea efectiva para tratar enfermedades o condiciones relacionadas con dolor cuando sea administrada a un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente, un humano.

En otro aspecto, la invención provee terapia farmacéutica en combinación con el

000006

enantiómero-(*S*) o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), y una o más terapias existentes, o cualquier combinación de las mismas, para aumentar la eficacia de alguna terapia con droga, existente o futura, o para disminuir los eventos adversos asociados con la terapia con droga, existente o futura. En una presentación, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que combina el enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), con terapias establecidas o futuras para las indicaciones divulgadas en la invención.

En otro aspecto, la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o una condición en un mamífero, preferiblemente un humano, en la cual la enfermedad o condición se selecciona del grupo que abarca dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurológicas y ataques o paros (*seizures*), así como combinaciones de los mismos, en el cual el método consiste en administrar al mamífero necesitado una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero-(*S*), como ya se dijo, o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la invención provee un método para el tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un humano, en el cual el método comprende la administración al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*).

En otro aspecto, la presente invención provee un método para el tratamiento o alivio de la severidad de una enfermedad, condición o desorden en el cual la activación o hiperactividad de una o más proteínas de canales de sodio regulados por voltaje, que incluyen pero no están limitadas a los canales de sodio regulados por voltaje $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, or $Na_v1.9$, esté implicada en la enfermedad, condición o desorden, método que comprende la administración al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente

aceptables del mismo como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*).

En otro aspecto, la presente invención provee un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en mamíferos, preferiblemente humanos, que estén asociados a la actividad de canales de sodio regulados por voltaje. En consecuencia, la invención provee un

5 método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en mamíferos, preferiblemente humanos, que son mejorados o aliviados mediante la modulación, preferiblemente con la inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje. Ejemplos de tales enfermedades o condiciones incluyen, pero no se limitan a ellos, dolor de cualquier naturaleza y origen, dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal,

10 neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, Síndrome de Dolor Complejo Regional (CRPS, *en inglés*), Desorden del Dolor Paroxísmico Extremo (PEPD, *en inglés*), eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohns, dolor asociado con esclerosis múltiple (MS, *en inglés*), discapacidad motriz asociada con MS, esclerosis amiotrófica lateral (ALS, *en inglés*), prurito, hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, neuropatía

15 periférica, artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis, distonía paroxísmica, parálisis periódica, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad debida a la exposición a insecticidas u otros agentes que promueven hiperexcitabilidad neuronal o muscular, eritemalgia hereditaria, eritemalgia secundaria, dolor rectal hereditario, dolor facial hereditario, migraña,

20 cefalea, cefalea neuralgiforme, migraña hemipléjica hereditaria, condiciones asociadas con el dolor cefálico, dolor sinusal, dolor de cabeza por tensión, dolor fantasma de extremidades, daño a nervios periféricos, cáncer, epilepsia, paros tónicos parciales y generales, síndrome de pierna intranquila, arritmias, fibromialgias, neuroprotección bajo condiciones isquémicas causadas por un ataque, glaucoma o trauma neural, taquiarritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular, en

25 el cual el método comprende, la administración al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*).

• 000002

En otro aspecto, la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en un mamífero, preferiblemente un humano, mediante la inhibición de flujo iónico a través de un canal de sodio regulado por voltaje en el mamífero, en el cual el método comprende la administración al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*).

La invención además provee el uso del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), en la preparación de una composición medicinal para el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de un canal de sodio regulado por voltaje. En consecuencia, la invención provee el uso del enantiómero-(*S*), o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptables del mismo, como ya se dijo, preferible y sustancialmente libre del enantiómero-(*R*), en la preparación de una composición medicinal para el tratamiento de una enfermedad o condición que se ve mejorada o aliviada por la modulación, preferiblemente con la inhibición, de un canal de sodio regulado por voltaje

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar en más detalle algunos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor haciendo referencia a uno o más de los dibujos en combinación con la descripción detallada de propuestas específicas que aquí se presentan.

La FIG. 1 presenta la relación concentración-respuesta para los enantiómeros -(*S*) y -(*R*) en el Ensayo de Flujo entrante de Guanidina del Ejemplo Biológico 1.

La FIG. 2 muestra una comparación de la eficacia de los enantiómeros -(*S*) y -(*R*) con una dosis oral en un modelo de dolor inflamatorio del Ejemplo Biológico 3.

La FIG. 3 muestra una comparación de la eficacia de los enantiómeros -(*S*) y -(*R*) con administración tópica en un modelo de dolor neuropático del Ejemplo Biológico 3.

000009

La FIG. 4 muestra el progreso en el tiempo de picazón histamino-inducida en ratones no tratados en el ensayo *in vivo* descrito en el Ejemplo Biológico 7. Los datos se expresan como Media $\pm$ DE (desviación estándar) de los períodos de picazón.

La FIG. 5 muestra la eficacia contra una picazón histamino-inducida de un ungüento con un contenido de 8%(w/v) del enantiómero-(S), aplicado tópicamente. Los datos se expresan como Media $\pm$ DE (desviación estándar) de los períodos de picazón.

La FIG. 6 muestra la eficacia del enantiómero-(S) contra una picazón histamino-inducida cuando se administra por vía oral en lugar de tópicamente. Los datos se expresan como Media $\pm$ DE (desviación estándar) de los períodos de picazón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Tal como se usa en la memoria y en las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique en contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Analgesia” se refiere a una ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que normalmente sería doloroso.

“Alodinia” se refiere a una condición en la cual una sensación normalmente inocua, como presión o un toque suave, se percibe como dolorosa.

“Enantiómeros” se refiere a moléculas asimétricas que pueden existir en dos formas isoméricas diferentes cuyas configuraciones espaciales son diferentes. Otros términos usados para designar o referirse a enantiómeros incluyen “estereoisómeros” (debido al arreglo diferente o estereoquímica alrededor del centro quiral; aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o “isómeros ópticos” (debido a la actividad óptica de los enantiómeros puros, la cual consiste en la habilidad de enantiómeros puros diferentes de rotar en diferentes direcciones la luz polarizada por plano). Debido a que no poseen un plano de simetría, los enantiómeros no son idénticos a sus imágenes especulares; las moléculas que existen en dos formas enantioméricas son quirales, lo cual significa que puede considerarse que existen en formas “izquierda” y “derecha”. La causa más común de quiralidad

000010

en moléculas orgánicas es la presencia de un carbono tetrahédrico unido a cuatro sustitutos o grupos diferentes. A tal carbono se le refiere como centro quiral o centro estereogénico. Un método para indicar el arreglo tridimensional de los átomos (o configuración) en un centro estereogénico es referirse al arreglo de la prioridad de los grupos cuando el grupo de menor

5 prioridad está orientado en posición opuesta al observador hipotético: si el arreglo de los tres grupos restantes, de mayor a menor prioridad, es dextrógiro (en el sentido de las agujas del reloj), el centro estereogénico tiene una configuración “R” (o “D”); si el arreglo es en el sentido contrario, el centro estereogénico tiene una configuración “S” (o “L”).

Los enantiómeros tienen la misma fórmula empírica y generalmente son químicamente

10 idénticos en sus reacciones, sus propiedades físicas y sus propiedades espectroscópicas. Sin embargo, los enantiómeros muestran reactividad química diferente hacia otros compuestos asimétricos, y responden de manera diferente ante alteraciones físicas asimétricas. La alteración asimétrica más común es la luz polarizada.

15 Un enantiómero puede rotar la luz polarizada; esto indica que un enantiómero es ópticamente activo. Dos enantiómeros diferentes del mismo compuesto rotarán la luz polarizada en direcciones opuestas; así, la luz puede ser rotada hacia la izquierda, o contraria a las agujas del reloj, para un observador hipotético (a esto se le llama levógiro o “l”, o “menos”, o “-”), o puede ser rotada hacia la derecha, o en el sentido de las agujas del reloj, (a esto se le llama dextrógiro o

20 “d”, o “más”, o “+”). El signo de la rotación óptica (+) o (-) no está relacionada con la designación R, S. A una mezcla de cantidades iguales de dos enantiómeros quirales se le llama mezcla racémica (*racemic mixture* o *racemate*) y se designa con uno de los dos signos (+/-) o de los prefijos “d,l” para indicar una mezcla de formas dextrógira y levógira. El compuesto de la fórmula (I) aquí descrito es una mezcla racémica. Las mezclas racémicas muestran rotación

25 óptica cero porque cantidades iguales de formas (+) y (-) están presentes. En general, la presencia de un solo enantiómero rota la luz polarizada en una sola dirección; por ello, a un enantiómero sólo se le refiere como ópticamente puro.

Las designaciones “R” y “S” se usan para indicar la configuración absoluta de una

000011

molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). La designación puede aparecer como un prefijo o como un sufijo; pueden o no estar separados del nombre del enantiómero mediante un guión; pueden o no estar guionados; y pueden o no estar encerrados dentro de paréntesis.

Las designaciones o prefijos “(+) y (-)” se usan aquí para designar el signo de rotación de luz polarizada inducida por el compuesto, el (-) indicando que el compuesto es levógiro (rota hacia la izquierda). El compuesto con prefijo (+) es dextrógiro (rota hacia la derecha).

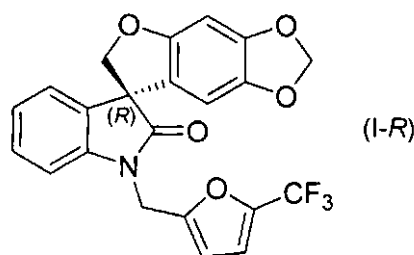
“Resolución” o “resolviendo”: cuando estos términos se usan en referencia a una mezcla racémica o compuesto racémico se refieren a la separación de la mezcla racémica en sus dos formas enantioméricas, (es decir, sus formas (+) y (-); (R) y (S).

“Exceso enantiomérico” o “ee” se refiere a un producto en el cual un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en fracción molar entre ambos enantiómeros. El exceso enantiomérico se expresa típicamente como el porcentaje de un enantiómero presente en la mezcla con relación al otro enantiómero. Para los propósitos de esta invención, se considera que el enantiómero-(S) está “sustancialmente libre” del enantiómero-(R) cuando el enantiómero-(S) esté presente en exceso enantiomérico mayor del 80%, preferiblemente mayor de 90%, más preferiblemente mayor de 95%, y con el máximo de preferencia cuando sea mayor de 99%.

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas estructurales aquí usados son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) aplicado mediante el programa ACD/Name Version 9.07. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I), como se indicó antes en el Resumen de la Invención, se le llama aquí 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno. El enantiómero-(S) correspondiente, es decir el enantiómero-(S) de la fórmula (I-S), como se indicó antes en el Resumen de la Invención, se le llama aquí (S)-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno.

El enantiómero-(R) correspondiente, el enantiómero-(R) de la siguiente fórmula (I-R):

000012



o un solvato o prodroga del mismo, farmacéuticamente aceptables, se denomina aquí (*R*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno.

“Prodroga” se usa para indicar un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término “prodroga” se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga puede ser inactiva cuando se le administra a un paciente necesitado, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrogas se transforman rápidamente, *in vivo*, para generar un compuesto padre de la invención, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. El compuesto prodroga a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). En Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, se presenta una discusión sobre prodrogas. Ambos trabajos se incorporan en su totalidad como referencia en la presente memoria.

También se pretende que el término “prodroga” incluya cualquier portador enlazado covalentemente que libere el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicha prodroga sea administrada a un sujeto mamífero. Se pueden preparar prodrogas de un compuesto de la invención modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones sean separadas (*cleaved*), sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto padre de la invención. Prodrogas incluye compuestos de la invención en los cuales un grupo hidroxilo, amino o mercaptano está enlazado a cualquier grupo que cuando la prodroga del compuesto de la invención sea administrado a un sujeto mamífero, se separe para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre o un grupo mercaptano libre, respectivamente.

Ejemplos de prodrogas incluyen, pero no están limitados a, derivados de acetatos, formatos y benzoatos de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amino presentes en los compuestos de la invención y similares.

La invención aquí divulgada también contempla abarcar el enantiómero-(S) y el enantiómero-(R) aquí divulgados, isotópicamente marcados por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo con diferente masa atómica o número atómico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos aquí divulgados incluyen los isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, como son ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , and ^{18}F , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados (*radiolabelled*) podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción sobre los canales de sodio regulados por voltaje, o la afinidad de enlace a un sitio farmacológicamente importante de acción sobre canales de sodio regulados por voltaje. Los compuestos isotópicamente identificados son útiles en estudios de drogas y de distribución en substratos tisulares. Los isótopos radioactivos del tritio, es decir ^3H , y del carbono-14, *es decir*, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito dadas su facilidad de incorporación y disponibilidad de medios de detección. Un radioligando (*radioligand*) que incorpore tritio (^3H) es particularmente útil en estudios de enlaces por ligandos con membranas contentivas de canales de sodio regulados por voltaje debido a que el tritio tiene una larga vida media de descomposición y la emisión es de relativa baja energía, y por ello el radioisótopo es relativamente seguro. Típicamente, el radioligando se prepara por intercambio de tritio con un hidrógeno en un compuesto sin marcar. La identificación de enantiómeros activos y no activos de una mezcla racémica particular facilita el desarrollo de un ensayo de enlace por ligando porque el enantiómero inactivo sin marcar puede agregarse al ensayo para reducir, eliminar o controlar de alguna manera el enlazamiento no específico del enantiómero tritiado activo.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede significar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, como por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosis más pequeñas, y por ello puede ser preferida en algunas circunstancias.

000014

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede resultar útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET, *en inglés*) para examinar la ocupación (*occupancy*) en el sustrato receptor. Los enantiómeros de la invención marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas para aquellos diestros en el arte o mediante procesos análogos a aquellos aquí descritos que utilicen reagentes adecuados, marcados isotópicamente, en lugar del reagente no marcado empleado con anterioridad.

La invención aquí divulgada también contempla abarcar los productos metabólicos *in vivo* generados por los enantiómeros divulgados. Tales productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y procesos similares, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye productos metabólicos generados por un proceso que comprende el contacto de un enantiómero de la presente invención con un mamífero, por un período de tiempo suficiente para que se genere el producto metabólico. Tales productos metabólicos pueden ser identificados administrando a un animal, como puede ser una rata, un ratón, un cochinillo de Indias o acure (*guinea pig*), un mono, o un humano, un enantiómero radiomarcado de la invención, en una dosis detectable y permitiendo el tiempo suficiente para que se complete el metabolismo, y luego aislando el producto metabólico de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

“Selectividad” y “selectivo/a” se usan aquí como una medida relativa de la tendencia de un compuesto de la invención por asociarse preferentemente con una cosa y no con otra (o un grupo de otras), como puede ser entre canales de sodio regulados por voltaje. Por ejemplo, la selectividad puede ser determinada por mediciones comparativas de la cinética y la afinidad por el enlazamiento equilibrado y/o por mediciones funcionales de transporte de iones a través de los canales de sodio regulados por voltaje. La tendencia de un compuesto de asociarse con un canal de sodio regulado por voltaje puede medirse mediante diferentes técnicas, y para los diestros en el arte son conocidos muchos tipos de asociación, tal como se divulga en otras secciones de la presente memoria. Selectividad significa que en un tipo particular de asociación, medido de una manera específica, un compuesto demuestra una tendencia o preferencia por asociarse con un

canal de sodio regulado por voltaje en lugar de otro u otros canales de sodio regulados por voltaje. Esta asociación puede ser diferente para diferentes tipos de ensayos o formas diferentes de medir.

“Enantiómero estable” y “estructura estable” se pretende que indiquen un compuesto
5 suficientemente robusto para sobrevivir la aislación a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y luego su formulación a un agente terapéutico eficaz.

“Mamífero” incluye tanto a humanos como animales domésticos, animales de laboratorio y mascotas domésticas (*p.ej.*, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos y conejos) así como animales no domésticos como fauna salvaje y similares.

10 “Portador, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente” incluye sin limitaciones cualquier adyuvante, portador, excipiente, “deslizante” (*glidant*), agente edulcorante, diluyente, preservante, tinte/colorante, resaltador de sabor, surfactante, agente humedecedor, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsificante que
15 haya sido aprobado para uso en humanos y animales domésticos por, como ejemplo no limitante, la Administración de Alimentos y Drogas de Los Estados Unidos (United States Food and Drug Administration - FDA, *en inglés*), Salud Canadá (Health Canada, *en inglés*) o la Agencia Europea de Medicinas (European Medicines Agency, *en inglés*).

“Composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y a un medio generalmente aceptable en el arte para la liberación (*delivery*) del
20 compuesto biológicamente activo a mamíferos, *p.ej.*, humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables antes mencionados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a ellos, cualquier solvente, adyuvante, mejorador de la biodisponibilidad, portador, deslizante (*glidant*), agente edulcorante,
25 diluyente, preservante, tinte/colorante, resaltador de sabor, surfactante, agente humedecedor, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, tampón químico (*buffer*) y/o emulsificante que haya sido aprobado para uso en humanos y animales domésticos por, como ejemplo no limitante, la Administración de Alimentos y Drogas de Los Estados

Unidos (United States Food and Drug Administration - FDA, *en inglés*), Salud Canadá (Health Canada, *en inglés*) o la Agencia Europea de Medicinas (European Medicines Agency, *en inglés*).

A manera de ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a los siguientes:

- 5 alcohol bencílico
benzoato de benzilo
caprilcaproil macroglicéridos (*p.ej.*, Labrasol®)
dimetil amina ("DMA")
etanol
- 10 2-(2-etoxietoxi)etanol (*p.ej.*, Transcutol®)
glucosa (solución)
complejo gliceril caprilato/caprato y PEG-8 (polietilenglicol) caprilato/caprato (*e.g.*,
Labrasol®)
alcohol isopropílico
- 15 Lauroil Macrogol-32 Glicéridos (*e.g.* Gelucire® 44/14)
macrogol-15 hidroxistearato (*e.g.*, Solutol® HS15)
triglicéridos de media cadena (*e.g.*, Miglyol® 810, Miglyol® 840 o
Miglyol® 812)
aceite de maní
- 20 polisorbato 80 (*p.ej.*, Tween® 80)
polietilenglicol (PEG)
polietilenglicol 400 (PEG400, *e.g.*, Lutrol® E 400)
polietilenglicol 6000
polioxil 35 aceite de castor (*p.ej.*, Cremophor® EL)
- 25 polioxil 40 aceite de castor hidrogenado (*e.g.*, Cremophor® RH 40)
propilenglicol (PG)
propilenglicol monocaprilato (Capryol® 90)
aceite de soya
sulfobutileter- β -ciclodextrina (*e.g.*, Capitsol®)
- 30 TPGS (α -tocoferol polietilenglicol succinato)
agua

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables se divulgan en la presente.

Sucede a menudo que las cristalizaciones producen solvatos del compuesto de la invención. En su uso en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende

000017

una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas del solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidratos, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos el compuesto de la invención puede que sólo retenga agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

“Cantidad terapéuticamente suficiente” se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que al ser administrada a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para servir de tratamiento, tal como se define más adelante, de una enfermedad o condición de interés en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente suficiente” variará dependiendo del compuesto, la condición y su severidad, la forma de administración y la edad del mamífero tratado, pero puede determinarse de manera rutinaria por alguien con habilidades ordinarias en el arte que aplique su propio conocimiento y esta divulgación.

“Trato” o “tratamiento” de la forma como aquí se utilizan cubre el tratamiento de una enfermedad o condición de un mamífero, preferiblemente un humano, que padece la enfermedad o condición de interés, que incluye:

- (i) prevenir que la enfermedad o condición ocurran en el mamífero, en particular cuando ese mamífero está predispuesto a la condición pero aún no se le ha diagnosticado;
- (ii) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener (*arrest*) su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o condición, es decir, causar regresión de la enfermedad o condición;
- (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o condición, es decir, aliviar el dolor atendiendo o no la enfermedad o condición causante.

Como aquí se usan, los términos “mejorando”, “mejorado/a”, “aliviando” o “aliviado/a” deben entenderse según sus definiciones generalmente aceptadas. Por ejemplo, “mejorar”

generalmente significa hacer mejor una condición en relación con la misma condición
 prevaleciente antes del evento mejorador. “Aliviar” generalmente significa hacer más soportable
 una condición en relación con la misma condición prevaleciente antes del evento aliviador. Como
 se usan aquí, “mejorando” o “mejorado/a” pueden referirse a una enfermedad o condición que se
 5 hace mejor por la administración de un compuesto de la invención. Como se usan aquí,
 “aliviando” o “aliviado/a” pueden referirse a una enfermedad o condición que se hace más
 soportable por la administración de un compuesto de la invención. Por ejemplo, “aliviando” el
 dolor incluiría reducir la severidad o cantidad de dolor.

Tal como se usan en la presente, “enfermedad” y “condición” pueden usarse
 10 indistintamente o pueden diferenciarse en cuanto a que la enfermedad o condición particular
 puede no tener un agente causal conocido (o sea que la etiología no ha sido completada) y por lo
 tanto aún no se le puede reconocer como una enfermedad sino únicamente como una condición
 no deseable o síndrome, en la cual un conjunto de síntomas más o menos específicos han sido
 identificados por profesionales clínicos.

15 UTILIDAD Y PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el (S)-enantiómero de 1'-{[5-(trifluorometil)furan-
 2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno, con composiciones
 farmacéuticas y métodos que hacen uso del (S)-enantiómero de la invención y composiciones
 farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o condiciones que son mejoradas o aliviadas
 20 mediante la modulación, preferiblemente inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje;
 preferiblemente enfermedades y condiciones relacionadas con dolor y prurito; condiciones del
 sistema nervioso central tales como epilepsia, síndrome de la pierna inquieta, ansiedad,
 depresión y enfermedad bipolar; condiciones cardiovasculares como arritmias, fibrilación atrial y
 fibrilación ventricular; condiciones neuromusculares tales como parálisis muscular, miotonía o
 25 tétano; neuroprotección contra ataques, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales
 como la eritromelalgia y el síndrome de dolor rectal hereditario, mediante la administración a un
 paciente necesitado de tal tratamiento de una cantidad efectiva de un agente bloqueador de
 canales de sodio regulados por voltaje, que modula, y especialmente inhibe, ~~que~~

preferiblemente proviene de los enantiómeros de la invención.

En general, la presente invención provee un método para el tratamiento de un mamífero, preferiblemente un humano, que padece, o para evitar que un mamífero, preferiblemente un humano, desarrolle, una enfermedad o condición asociada con la actividad de canales de sodio regulados por voltaje, especialmente dolores, en el cual el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva del (S)-enantiómero, o de un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se expone en el Resumen de la Invención, en el cual el (S)-enantiómero modula, preferiblemente inhibe, la actividad de uno o más canales de sodio regulados por voltaje.

La familia de proteínas de canales de sodio regulados por voltaje ha sido ampliamente estudiada y como resultado ha quedado demostrada su participación en un número de funciones corporales vitales. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa que resultan en cambios mayores en las funciones y actividades de canales, cambios que a la larga pueden conducir a condiciones patofisiológicas mayores. Adicionalmente, la entrada excesiva de sodio puede surgir indirectamente por vía de agentes inflamatorios o factores que resulten en una hiperexcitabilidad. Implícitamente con la función, esta familia de proteínas es considerada punto de primera opción para la intervención terapéutica. Las proteínas de canales de sodio regulados por voltaje $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ tienen una alta expresión en el cerebro (Raymond, C.K., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para el funcionamiento normal del cerebro. En humanos, las mutaciones de $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ dan como resultado estados epilépticos y en algunos casos declinación mental y migrañas (Rhodes, T.H., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101(30):11147-52; Kamiya, K., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(11):2690-8; Pereira, S., *et al.*, *Neurology* (2004), 63(1):191-2; Meisler, M.H. *et al.*, *J. Physiol. (Lond.)* (en imprenta). Por tales motivos, ambos canales han sido considerados blancos validados para el tratamiento de la epilepsia (ver la Patente PCT Publicada No. WO 01/38564).

El $Na_v1.3$ está expresado de manera primordial en el sistema nervioso central de animales neonatos, y en niveles bajos en todo el cuerpo de adultos (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). Se ha

demostrado que luego de un daño al sistema nervioso su expresión resulta sobreexpresada en las neuronas del cuerno dorsal de ratas (Hains, B.D., *et al.*, *J. Neurosci.* (2003), 23(26):8881-92).

Muchos expertos en el área han considerado que el Na_v1.3 es un blanco adecuado para terapias de dolor porque su expresión es inducida por lesiones a nervios (Lai, J., *et al.*, *Curr. Opin.*

5 *Neurobiol.* (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., *et al.*, *J. Neurobiol.* (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., *et al.*, *Novartis Found Symp.* (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54; Priest, B.T., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* (2009) 12:682-693).

La expresión del Na_v1.4 está esencialmente limitada a los músculos (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). Las mutaciones de este gene han demostrado tener efectos profundos en la función

10 muscular, incluyendo parálisis (Tamaoka A., *Intern. Med.* (2003), (9):769-70). Por ello este canal es considerado un blanco para el tratamiento de parálisis periódica, miotonía, contractibilidad muscular anormal, espasmos o parálisis.

El canal cardíaco de sodio regulado por voltaje, Na_v1.5, se expresa principalmente en los miocitos cardíacos (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*), y se encuentra en las aurículas, ventrículos,

15 el nodo sinoauricular, el nodo aurículoventricular y las células de Purkinge. El rápido golpe hacia arriba de la acción cardíaca y la conducción rápida del impulso a través del tejido cardíaco se

deben a la apertura de Na_v1.5. Como tal, Na_v1.5 está ligado a las arritmias cardíacas. Las mutaciones del Na_v1.5 humano resultan en múltiples síndromes arrítmicos, incluyendo, por

ejemplo, QT3 largo (LQT3, *en inglés*), el síndrome de Brugada (BS, *en inglés*), un defecto

20 hereditario en la conducción cardíaca, el síndrome de muerte nocturna repentina inesperada (SUNDS, *en inglés*) el síndrome de muerte infantil repentina (SIDS, *en inglés*) (Liu, H. *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-9; Ruan, Y *et al.*, *Nat. Rev. Cardiol.* (2009) 6: 337-

48). La terapia bloqueadora de canales de sodio regulados por voltaje ha sido usada extensamente en el tratamiento de arritmias cardíacas. La primera droga antiarrítmica, la

25 quinidina, descubierta en 1914, está clasificada como una bloqueadora de canales de sodio.

El Na_v1.6 codifica un canal de sodio regulado por voltaje, abundante, ampliamente distribuido en los sistemas nerviosos central y periférico, agrupado en los nodos de Ranvier de

los axones neurales (Caldwell, J.H., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000), 97(10): 5616-20).

Como resultado de mutaciones que llevan a la pérdida de funciones en ratones, se han detectado ataxia y convulsiones (Papale, L.A. *et al.*, *Human Mol. Genetics* (2009) 18, 1633-1641). Aunque no se han detectado mutaciones en humanos, se cree que el Na_v1.6 juega un papel en la manifestación de síntomas asociados con la esclerosis múltiple y por ello se le ha considerado un blanco para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101(21):8168-73).

El Na_v1.7 está expresado principalmente en el sistema nervioso periférico, tanto en neuronas sensoriales como simpáticas (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). Las mutaciones que llevan a la pérdida de funciones en humanos causan indiferencia congénita al dolor (CIP, *en inglés*) sin discapacitar las funciones cognitiva o motora (Cox, J.J. *et al.*, *Nature* (2006) 444 (7121), 894-8; Goldberg, Y.P. *et al.*, *Clin. Genet.* (2007) 71 (4), 311-9). Los individuos con CIP no experimentan dolor inflamatorio o neuropático, lo cual sugiere que el bloque selectivo del Na_v1.7 eliminaría múltiples formas de dolor crónico y agudo sin un efecto dañino sobre los sistemas nerviosos central o periférico, o sobre un músculo. Más aún, el polimorfismo de un solo nucleótido (R1150W), que tiene efectos muy sutiles sobre la dependencia del tiempo y el voltaje de la acción portera del Na_v1.7, tiene grandes efectos sobre la percepción del dolor (Reimann, F. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2010), 107 (11), 5148-53). Cerca del 10% de pacientes con una variedad de condiciones de dolor son heterocigóticos por el alelo que confiere mayor sensibilidad al dolor. La participación del Na_v1.7 en mediar en las respuestas al dolor también queda evidenciada por un aumento de mutaciones que resulta en eritromelalgia o en el desorden de dolor paroxístico extremo (Dib-Hajj S.D. *et al.*, *Adv. Genet.* (2009) 63: 85-110). Aunque el Na_v1.7 está expresado principalmente en el sistema nervioso periférico, una mutación puntual del Na_v1.7 causa ataques febriles, indicando esto que este canal juega un papel en el sistema nervioso central (CNS, *en inglés*). Así, los bloqueadores de canales de sodio regulados por voltaje pueden resultar útiles como agentes anticonvulsivos.

La expresión del Na_v1.8 es predominante en los ganglios de la raíz dorsal (DRG, *en*

inglés) (Raymond, C.K., *et al.*, *op. cit.*). La elevación del potencial de acción de las neuronas sensoriales de los DRG es transportada principalmente por corriente a través del $\text{Na}_v1.8$, de manera que el bloqueo de esta corriente posiblemente bloqueará las respuestas de dolor (Blair, NT and Bean, BP, *J. Neurosci.* 22: 10277-90). Consistentemente con este hallazgo, la desactivación (*knock-down*) del $\text{Na}_v1.8$ en ratas se ha logrado utilizando ADN antisentido (*antisense*) o pequeños ARN interferentes, obteniéndose la reversión virtualmente completa del dolor neuropático en modelos de dolor por ligación y constricción crónica del nervio espinal. Se ha reportado un bloqueador selectivo del $\text{Na}_v1.8$ y es efectivo en el bloqueo tanto del dolor neuropático como el inflamatorio (Jarvis, M.F. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2007), 104 (20), 8520-5). La Patente PCT Publicada No. WO03/037274A2 describe pirasolamidas y sulfonamidas para el tratamiento de condiciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico, mediante el bloqueo de canales de sodio asociados con la aparición (*onset*) o recurrencia de las condiciones indicadas. La Patente PCT Publicada No. WO03/037890A2 describe piperidinas para el tratamiento de condiciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico, mediante el bloqueo de canales de sodio asociados con la aparición (*onset*) o recurrencia de las condiciones indicadas. Los compuestos, composiciones y métodos de estas invenciones son de uso particular para el tratamiento del dolor neuropático o inflamatorio mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal que incluye una subunidad PN3 ($\text{Na}_v1.8$).

El canal de sodio regulado por voltaje $\text{Na}_v1.9$ del sistema nervioso periférico, divulgado en Dib-Hajj, S.D., *et al.* (see Dib-Hajj, S.D., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8), se expresa en los ganglios de la raíz dorsal. Se ha demostrado que el $\text{Na}_v1.9$ subyace la despolarización y excitación activadas por neurotropina (BDNF). El patrón limitado de expresión de este canal lo ha convertido en un candidato a blanco para el tratamiento del dolor (Lai, J, *et al.*, *op. cit.*; Wood, J.N., *et al.*, *op. cit.*; Chung, J.M. *et al.*, *op. cit.*).

NaX es un canal de sodio putativo para el cual aún no se ha demostrado que sea regulado por voltaje. Adicional a su expresión en pulmones, corazón, ganglios de la raíz dorsal y células

Schwann del sistema nervioso periférico, el NaX se encuentra en neuronas y células endoteliales (*ependymal*) en áreas restringidas del CNS, particularmente en los órganos circunventriculares, los cuales participan en la homeostasis de fluidos corporales (Watanabe, E., *et al.*, *J. Neurosci.* (2000), 20(20):7743-51). Ratones sin NaX (*NaX-null*) mostraron entradas anormales de salina hipertónica en condiciones tanto de poca agua como poca sal. Estos hallazgos sugieren que el NaX juega un papel importante en la detección (*sensing*) central del nivel de sodio en los fluidos corporales y de la regulación de la conducta de absorción de sal. Su patrón de expresión y función lo sugieren como un blanco para el tratamiento de la fibrosis quística y otras dolencias relacionadas con la regulación de sales.

Estudios con tetrodoxina (TTX, *en inglés*), un bloqueador de canales de sodio regulados por voltaje usado para reducir la actividad neuronal en ciertas regiones del cerebro, apuntan a su potencial uso en el tratamiento de la adicción. Los estímulos apareados con drogas suscitan ansias y recaídas en ratas adictas y conductas de búsqueda de drogas en ratas. La integridad funcional de la amígdala basolateral (*basolateral amygdala* -BLA, *en inglés*) es necesaria para poder restituir la conducta de búsqueda de cocaína suscitada por estímulos condicionados con cocaína, pero no por la cocaína misma. La BLA juega un papel similar en la restitución de conductas de búsqueda de heroína. La TTX indujo desactivación de la BLA en la restitución condicionada y preparada con heroína de una conducta extinguida de búsqueda de heroína en un modelo de ratas Fuchs, R.A. and See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4):425-33).

Un subconjunto de fibras C median las respuestas a agentes pruritogénicos, especialmente picazones por histaminas, activadores de los receptores PAR-2, colestasis e infecciones virales Steinhoff, M. *et al.*, *J. Neurosci.* 23:6176-80; Twycross, R. *et al.*, *Q. J. Med.* 96: 7-26). Canales de sodio regulados por voltaje se expresan en y median en los impulsos de nervios de fibra-C (*C-fiber*).

El valor general del (S)-enantiómero de la invención por modular, especialmente inhibir, el flujo iónico por canales de sodio regulados por voltaje puede determinarse a partir de los ensayos descritos más adelante en la sección de Ensayos Biológicos. Alternativamente, el valor

general del (*S*)-enantiómero de la invención para el tratamiento de condiciones y enfermedades se puede establecer mediante modelos con animales que son estándar en la industria para demostrar la eficacia de compuestos de tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos con animales de las condiciones neuropáticas de dolor en humanos que resultan en déficits sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia, y dolor espontáneo) sobre un período sostenido de tiempo que pueden ser evaluados mediante pruebas sensoriales. Estableciendo los niveles de alodinia e hiperalgesia presentes, inducidos mecánica o químicamente y por temperatura, se pueden modelar varias condiciones fisiopatológicas observadas en humanos permitiendo esto la evaluación de fármacoterapias.

En modelos de lesiones de nervios periféricos en ratas, la actividad ectópica en el nervio lesionado se correlaciona con los signos conductuales del dolor. En estos modelos, la aplicación del (*S*)-enantiómero de la invención y lidocaina anestésica local en concentraciones que no afectan la conducta general y ni la función motora pueden suprimir la actividad ectópica y revertir la alodinia táctil (Mao, J. and Chen, L.L., *Pain* (2000), 87:7-17). La escalación alimétrica de las dosis efectivas en estos modelos con ratas se traduce en dosis similares a aquellas que han demostrado ser eficaces en humanos (Tanelian, D.L. and Brose, W.G., *Anesthesiology* (1991), 74(5):949-951). Más aún, el Lidoderm®, lidocaina aplicada en la forma de un parche dérmico, es un tratamiento aprobado por la FDA de la neuralgia post-herpética (Devers, A. and Glaser, B.S., *Clin. J. Pain* (2000), 16(3):205-8).

Los bloqueadores de canales de sodio regulados por voltaje tienen usos clínicos adicionales al dolor. Evidencia reciente a partir de modelos con animales sugiere que los bloqueadores canales de sodio regulados por voltaje también pueden ser útiles para la neuroprotección bajo condiciones isquémicas causadas por ataques o trauma neural, y en pacientes con esclerosis múltiple (MS) (Clare, J.J. *et al.*, *op. cit.* and Anger, T. *et al.*, *op. cit.*).

El (*S*)-enantiómero de la invención modula, preferiblemente inhibe, el flujo iónico a través de un canal de sodio regulado por voltaje en un mamífero, especialmente en un humano. A cualquier modulación, sea inhibición parcial o completa, o prevención de flujo iónico, se le

refiere aquí como “bloqueo” y a los compuestos correspondientes como “bloqueadores” o “inhibidores”. En general, el compuesto de la invención modula la actividad de un canal de sodio regulado por voltaje hacia abajo, inhibe la actividad dependiente del voltaje del canal de sodio regulado por voltaje, y/o reduce o previene el flujo iónico de sodio a través de una membrana celular previniendo la actividad del canal de sodio regulado por voltaje como puede ser el flujo iónico.

El (S)-enantiómero de la invención es un bloqueador de canales de sodio y por lo tanto es útil en el tratamiento de enfermedades y condiciones en mamíferos, preferiblemente en humanos, y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y condiciones que son el resultado de la actividad aberrante de canales de sodio regulados por voltaje o que puedan ser mejoradas o aliviadas mediante la modulación, preferiblemente la inhibición, de la actividad biológica de canales de sodio regulados por voltaje.

Tal como se define en la presente memoria, una enfermedad o condición que es mejorada o aliviada mediante la modulación, preferiblemente inhibición, de un canal de sodio regulado por voltaje, se refiere a una enfermedad o condición que es mejorada o aliviada mediante la modulación, preferiblemente inhibición, del canal de sodio regulado por voltaje, e incluye, pero no se limita a ello, dolor y prurito; condiciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión (Morinville *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 504:680-689 (2007)) y la enfermedad bipolar (Ettinger and Argoff, *Neurotherapeutics*, 4:75-83 (2007)); condiciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular, condiciones neuromusculares tales como el síndrome de la pierna inquieta y parálisis muscular o tétano; neuroprotección contra ataques, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromelalgia y el síndrome de dolor rectal hereditario.

Enfermedades y condiciones adicionales incluyen el dolor asociado con HIV, neuropatías inducidas por el tratamiento de HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, neuropatía secundaria a la infiltración metastásica, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedad autoinmune, asma, adicción a drogas (p.ej., opiáceos, benzodiazepina, anfetamina,

cocaina, alcohol, inhalación de butano), enfermedad de Alzheimer (Kim DY, Carey *et al.*, *Nat. Cell Biol.* 9(7):755-764 (2007)), demencia, discapacidad de la memoria relacionada con la edad, síndrome de Korsakoff, restenosis, disfunción urinaria, incontinencia, Mal de Parkinson (Do and Bean, *Neuron* 39:109-120 (2003); Puopolo *et al.*, *J. Neurosci.* 27:645-656 (2007)), isquemia

5 cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia falciforme (*sickle cell anemia* o *sickle cell disease*), rechazo de trasplantes, fallas cardíacas, infartos del miocardio, lesiones por reperfusión (*reperfusion*), claudicación intermitente, angina, convulsiones, desórdenes respiratorios, isquemias cerebrales o del miocardio, síndrome del QT largo (*long-QT syndrome*), taquicardia ventricular catecolaminérgica polimorfa, enfermedades oftálmicas, espasticidad,

10 paraplegia espástica, miopatías, miastenia gravis, paramiotonía congénita, parálisis hipercalémica periódica, parálisis hipocalémica periódica, alopecia, desórdenes de ansiedad, desórdenes psicóticos, manías, paranoia, desorden afectivo estacional, desorden del pánico, desorden obsesivo-compulsivo (OCD, *en inglés*), fobias, autismo, Síndrome de Aspergers, síndrome de Retts, desorden desintegrativo, desorden de déficit de atención, agresividad, desórdenes de control de

15 impulsos, trombosis, preeclampsia, fallo por congestión cardíaca, paro cardíaco, ataxia de Friedreich, ataxia espinocerebral, temblor, debilidad muscular, mielopatía, radiculopatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebral, ataxia espinocerebral, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva y espasticidad, daño cerebral traumático, edema cerebral, daño hidrocefálico, daño de

20 la espina dorsal, anorexia nervosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, cataratas, hemorragia retinal, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneración macular, oclusión arterial retinal, Corea, enfermedad de Huntington, Corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome de colon irritable, síndrome de Tourette, síndrome de Lesch-Nyhan,

25 síndrome de Brugada, síndrome de Liddle, enfermedad de Crohns, esclerosis múltiple y el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS, *en inglés*), esclerosis amiotrófica lateral (ALS, *en inglés*), esclerosis diseminada, neuropatía diabética, neuropatía periférica, síndrome dental de Charcot Marie, artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis, condrocalcinosis, distonía paroxísmica,

síndromes de miastenia, miotonía, distrofia miotónica, distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, discapacidad mental, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con toxinas en canales de sodio, eritromelalgia hereditaria, eritromelalgia primaria, dolor rectal, cáncer, epilepsia, ataques tónicos
 5 parciales y generales, ataques febriles, ataques de ausencia (*petit mal*), ataques mioclónicos, ataques clónicos, síndrome Lennox Gastaut, West (espasmos infantiles), síndrome de seno enfermo (Haufe V, Chamberland C, Dumaine R, *J. Mol. Cell Cardiol.* 42(3):469-477 (2007)), ataques multiresistentes, ataques profilácticos (anti-epileptogénicos), síndrome hereditario de la fiebre mediterránea, gota, síndrome de la pierna inquieta, arritmias, fibromialgia, neuroprotección
 10 bajo condiciones isquémicas causadas por ataque o trauma neural, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular, y como un anestésico general o local.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “dolor” se refiere a todas las categorías de dolor, sin importar su naturaleza u origen, y se entiende que incluye, pero no se limita a, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor
 15 neurálgico, dolor orofacial, dolor por quemaduras, dolor crónico de huesos, dolor de la espalda baja, dolor de cuello, dolor abdominal, síndrome de la boca ardiente, dolor somático, dolor visceral (incluyendo el abdominal), dolor miofacial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor por quimioterapia, síndrome de dolor miofascial, síndrome complejo de dolor regional (CRPS, *en inglés*), dolor de la articulación tempomandibular, dolor por trauma, Desorden del Dolor
 20 Paroxístico Extremo, dolor quirúrgico, dolor post-quirúrgico, dolor de parto, dolor de trabajo de parto, distrofia refleja simpática, avulsión del plexo braquial, vejiga neurogénica, dolor agudo, dolor musculoesquelético, dolor post-operatorio, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea por tensión, cefalea en racimos o dolor facial vasogénico (*cluster headache*), cefalea por migraña, migraña hemipléjica
 25 hereditaria, condiciones asociadas con dolor cefálico, cefalea sinusal, dolor fantasma de extremidad, daño nervioso periférico, dolor posterior a un ataque, lesiones del tálamo, radiculopatía, dolor por HIV, dolor post-herpético, dolor no cardíaco de pecho, síndrome de colon irritable y dolor asociado con desórdenes intestinales y dispepsia, y combinaciones de los

mismos.

La presente invención también se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para usar compuestos y composiciones farmacéuticas en el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones tales como la hiperplasia prostática benigna (BPH, *en inglés*), hipercolesterolemia, cáncer y prurito (picazón).

La hiperplasia prostática benigna (BPH), también conocida como hipertrofia prostática benigna, es una de las enfermedades más comunes que afectan a los hombres de edad avanzada. La BPH es una condición progresiva caracterizada por un engrandecimiento nodular del tejido prostático que resulta en la obstrucción de la uretra. Consecuencias de la BPH pueden incluir hipertrofia del músculo suave de la vejiga, una vejiga descompensada, retención aguda de orina y un incremento en la incidencia de infecciones del tracto urinario.

La BPH tiene un alto impacto en salud pública y es una de las razones más comunes de intervención quirúrgica en hombres mayores. Se han hecho intentos de aclarar la etiología y patogénesis, y a tal fin se han desarrollado modelos experimentales. Modelos espontáneos de animales se imitan al chimpancé y al perro. La BPH en el hombre y en el perro comparten muchas características comunes. En ambas especies el desarrollo de la BHP ocurre espontáneamente con la edad avanzada y puede evitarse con la castración temprana/prepuberal. Una alternativa médica a la cirugía resulta muy deseable para el tratamiento de la BPH y sus consecuencias.

La hiperplasia epitelial prostática, tanto en el hombre como en el perro, es sensible a los andrógenos: sufre una involución ante la privación de andrógeno y reasume la hiperplasia epitelial cuando el andrógeno es repuesto. Se ha demostrado que las células procedentes de la glándula prostática expresan altos niveles de canales de sodio regulados por voltaje. Estudios de inmunomarcaje (*immunostaining*) demostraron claramente evidencia de canales de sodio regulados por voltaje en tejidos prostáticos (*Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(3):266-73). La inhibición con tetrodotoxina (*tetrodotoxin*), un bloqueador selectivo, de la función de los canales de sodio regulados por voltaje, inhibe la migración de células derivadas de la próstata y

cánceres de mama (Brackenbury, W.J. and Djamgoz, M.B.A., *J. Physiol. (Lond)* (2006) 573: 343-56; Chioni, A-M. *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* (2009) 41: 1216-1227).

La hipercolesterolemia, es decir, valor alto de colesterol en sangre, es un factor de riesgo establecido en el desarrollo de, p.ej., aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia, ataques, hiperinsulinemias, hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares (CVD, *en inglés*), isquemia miocardial, y ataques al corazón. Así, rebajando los niveles totales de colesterol en suero en individuos con altos niveles de colesterol se sabe que se pueden reducir los riesgos de estas enfermedades. Particularmente, la reducción del colesterol de baja densidad de lipoproteínas es un paso esencial en la prevención de la CVD. A pesar de que hay una variedad de terapias contra de la hipercolesterolemia, hay una necesidad y búsqueda continuas de terapias alternativas en este campo del arte.

La invención provee compuestos que son útiles como agentes antihipercolesterolemia y sus condiciones relacionadas. Los compuestos presentes pueden actuar de varias maneras. Aunque no se desea que estén ligados a ningún mecanismo de acción en particular, los compuestos pueden ser inhibidores directos o indirectos de la enzima acil CoA: transferasa acil colesterol (ACAT, *en inglés*) que resulta en la inhibición de la esterificación y el transporte de colesterol a través de la pared intestinal. Otra posibilidad es que los compuestos de la invención pueden ser inhibidores directos o indirectos de la biosíntesis del colesterol en el hígado. Es posible que algunos compuestos de la invención actúen como inhibidores directos e indirectos de la ACAT y la biosíntesis del colesterol.

El prurito, comunmente conocido como picazón, es una condición dermatológica común. Existen dos categorías amplias de picazón basadas en sus etiologías: picazón inflamatoria de la piel y picazón neuropática (Binder *et al.*, *Nature Clinical Practice*, 4:329-337, 2008). En el primer caso, los mediadores inflamatorios activan pruriceptores cutáneos, que son un subconjunto de fibras nerviosas dérmicas aferentes, primordialmente fibras C sin mielina. El tratamiento de este tipo de picazón consiste ya sea en bloquear los receptores de los agentes inflamatorios (tales como antihistaminas) o bloquear la actividad eléctrica subsiguiente. Los canales de sodio

regulados por voltaje tienen un papel central en la transmisión de actividad eléctrica en neuronas y la modulación de canales de sodio regulados por voltaje es un medio de modulación bastante conocido para este tipo de comunicación. Aunque las causas del prurito neuropático son complejas y menos entendidas, hay evidencia bien establecida, por las fibras C sensoras neuronales de la dermis, de la existencia de sensibilidad central e hipersensibilidad al influjo. En cuanto al prurito inflamatorio, los canales de sodio parecen ser esenciales para la propagación de señales eléctricas de la piel al sistema nervioso central (CNS). La transmisión de los impulsos de picazón produce la incómoda sensación que genera el deseo o el reflejo de rascarse.

Tanto la picazón inflamatoria como la neuropática pueden ser bloqueadas por conocidos bloqueadores de canales de sodio regulados por voltaje, siendo la lidocaina el más común (Villamil *et al.*, *American Journal of Medicine* 118:1160-1163, 2005; Inan *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 616: 141-146, 2009; Fishman *et al.*, *American Journal of Medicine* 102: 584-585, 1997; Ross *et al.*, *Neuron* 65: 886-898, 2010). Las dosis de lidocaina necesarias para aliviar la picazón son comparables con aquellas efectivas en el tratamiento del dolor. Ambos circuitos sensoriales comparten mediadores comunes y trayectorias neuronales relacionadas (Ikoma *et al.*, *Nature Reviews Neuroscience*, 7:535-547, 2006). Sin embargo, otros tratamientos para el dolor son inefectivos contra la picazón y pueden exacerbar el prurito en lugar de aliviarlo. Por ejemplo, los opioides en particular, son efectivos en aliviar el dolor pero pueden generar prurito severo. Así, el bloqueo de canales de sodio regulados por voltaje es una terapia particularmente prometedora tanto para el dolor como para el prurito.

Se ha comprobado que compuestos de la presente invención tienen efectos analgésicos en un número de modelos animales, en dosis que van desde 1mg/Kg a 100 mg/Kg. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la picazón.

Los tipos de picazón o irritación de la piel incluyen, pero no se limitan a:

a) prurito psoriático, picazón debida a la hemodiálisis, prurito "acuagénico"

(*aguagenic*)¹, y picazón debida a desórdenes de la piel (p.ej., dermatitis por contacto), desórdenes sistémicos, neuropatía, factores psicogénicos o una mezcla de los anteriores;

- b) picazón producida por reacciones alérgicas, picadas de insectos, hipersensibilidad (p.ej., piel seca, acné, eczema, psoriasis), condiciones inflamatorias o lesiones;
- c) picazón asociada con la vestibulitis vulvar;
- d) irritación de la piel o efecto inflamatorio por la administración de otro terapéutico como pueden ser, por ejemplo, antibióticos, antivirales y antihistamínicos; y
- e) la picazón debida a la activación de los receptores acoplados de la G-proteína PAR-2.

El (*S*)-enantiómero de la invención modula, preferiblemente inhibe, el flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente de voltaje. Preferiblemente, el (*S*)-enantiómero de la invención es un modificador dependiente del estado o de la frecuencia de los canales de sodio regulados por voltaje, con una afinidad baja por el estado limitado/cerrado y una alta afinidad por el estado desactivado. Aunque no es la intención estar ligado a ningún mecanismo de acción en particular, el (*S*)-enantiómero de la invención probablemente interactuará con los sitios sobrepuestos localizados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal, de manera similar a lo descrito para otros bloqueadores de canales de sodio dependientes de estado (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). El (*S*)-enantiómero de la invención probablemente también interactuará con sitios externos a la cavidad interna y tenga efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

En una presentación preferida de la invención, el (*S*)-enantiómero de la invención modula, preferiblemente inhibe, la actividad de Na_v1.7. En otra presentación preferida de la invención, el (*S*)-enantiómero de la invención modula selectivamente, preferiblemente inhibe, la actividad de Na_v1.7 en comparación con la modulación o inhibición de otros canales de sodio regulados por

¹ Nota del intérprete: no se encontró el término "*aguagenic*" en ningún diccionario consultado.

voltaje (*i.e.* $Na_v1.1$ al $Na_v1.6$ y $Na_v1.8$ al $Na_v1.9$). Debido a que la mayoría de los otros canales de sodio están implicados en otros procesos fisiológicos importantes, tales como la contracción y ritmicidad del corazón ($Na_v1.5$), la contracción del músculo esquelético ($Na_v1.4$), y la conducción de actividad eléctrica en el CNS y neuronas motoras ($Na_v1.1$, $Na_v1.2$ y $Na_v1.6$),
 5 resulta deseable que el (*S*)-enantiómero de la invención evite la modulación significativa de estos otros canales de sodio.

Cualquiera de estas consecuencias puede eventualmente ser la responsable por el beneficio general proveído por el (*S*)-enantiómero de la invención.

Típicamente un agente terapéutico exitoso de la invención cumplirá con alguno o todos
 10 los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe estar en 20% o más. La eficacia en un modelo animal es menor de alrededor de 0,1 μg a unos 100 mg/Kg de peso corporal y la dosis humana apuntada está entre 0,1 μg a unos 100 mg/Kg de peso corporal, aunque dosis fuera de este rango pueden ser aceptables (“mg/Kg” significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto a quien se le está administrando). El índice terapéutico (o relación dosis tóxica
 15 a dosis terapéutica) debe ser mayor de 100. La potencia (expresada por el valor de IC_{50}) debe ser menor de 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , y más preferiblemente menor de 50 nM. El IC_{50} (“Concentración Inhibidora – 50%) es una medida de la cantidad del (*S*)-enantiómero de la invención requerida para alcanzar un 50% de inhibición del flujo de iones a
 20 través de un canal de sodio, en un período de tiempo específico, en un ensayo de la invención.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, o $Na_v1.9$ en una muestra biológica o en un mamífero, preferiblemente un humano, método que comprende administrar a un mamífero o contactar una muestra biológica con el (*S*)-enantiómero de la invención o con una composición
 25 que comprenda el (*S*)-enantiómero de la invención. El término “muestra biológica”, tal como aquí se usa, incluye, sin limitaciones, cultivos de células o extractos de los mismos; material de biopsias obtenido de mamíferos o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen,

000033

lagrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Adicionalmente a los usos precedentes del (S)-enantiómero de la invención, el compuesto también puede ser útil en la modulación, preferiblemente inhibición, de la actividad de canales de sodio regulados por voltaje en una muestra biológica, con diferentes propósitos conocidos para un diestro en el arte. Ejemplos de tales propósitos incluyen, sin intención de ser limitantes, el estudio de canales de iones de sodio regulados por voltaje en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de moduladores nuevos u otros moduladores de canales de iones de sodio regulados por voltaje.

El (S)-enantiómero de la invención también puede usarse para tratar mamíferos no humanos (*p.ej.*, métodos de tratamiento veterinario) por enfermedades o condiciones que son mejoradas o aliviadas mediante la modulación, preferiblemente inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje, particularmente para el tratamiento de inflamaciones y dolor. Tal tratamiento se entiende que es de particular interés para mamíferos de compañía, tales como perros y gatos.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y SU ADMINISTRACIÓN

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen el (S)-enantiómero de la invención. En una presentación, la presente invención se relaciona con una composición del (S)-enantiómero de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular, preferiblemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal de sodio regulado por voltaje, para tratar enfermedades, tales como el dolor, cuando es administrada a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano.

La administración del (S)-enantiómero de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede realizarse por vía de cualquiera de las formas aceptadas de administración de agentes que sirven utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con

un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente adecuados y aceptables, y pueden formularse en preparaciones sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, microesferas y aerosoles. Rutas típicas para administrar tales composiciones farmacéuticas, incluyen, sin limitantes, oral, tópica, transdérmica, inhaladas, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como aquí se usa incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternón (*intrasternal*), y técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles al administrarse la composición al paciente. Las composiciones que serán administradas a un sujeto o paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, toman la forma de una o más unidades de dosis, en las cuales una tableta, por ejemplo, puede ser una dosis única, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosis. Los métodos reales de preparar tales formas de dosificación son conocidos, o resultarán evidentes, a aquellos diestros en el arte; por ejemplo, véase *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a ser administrada, en todo caso, contendrá una cantidad efectivamente terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés según las enseñanzas de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas útiles referidas en la presente también contienen un portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por su cuenta la producción de anticuerpos dañinos al individuo que recibe la composición, y el cual pueda ser administrado sin toxicidad indebida. Portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitantes, líquidos, como agua, solución salina, glicerol, etanol, y similares. Una discusión exhaustiva de portadores, diluentes y otros excipientes se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J., edición actual).

- 000035

Una composición farmacéutica de la invención puede ser en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el portador/los portadores es/son particulados, de manera que las composiciones son, por ejemplo, en forma de tabletas o polvo. El portador/los portadores pueden ser líquidos, con las composiciones, por ejemplo, en forma de jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, el cual es útil en, por ejemplo, la administración inhalada.

Cuando sea para administración oral, la composición farmacéutica es preferiblemente en forma sólida o líquida, donde semi-sólido, semi-líquido, suspensión y gel son formas incluidas dentro de las formas que en la presente se consideran sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en polvo, gránulos, tabletas comprimidas, pastillas, cápsulas, goma de mascar, galletas o formas similares. Tal composición sólida contendrá, típicamente, uno o más diluentes inertes o portadores comestibles. Adicionalmente, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes como la carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma *tragacanth* o gelatina; excipientes como almidón, lactosa o dextrinas; agentes desintegrantes como el ácido algínico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes como la sacarosa o sacarina; un agente saborizante como la yerbabuena, salicilato de metilo o sabor a naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina, puede contener, adicionalmente a los materiales de los tipos antes descritos, un portador líquido como el polietilén glicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma líquida, por ejemplo un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para aplicación inyectada, por citar dos ejemplos. Cuando el objetivo sea administración oral, las composiciones preferidas contienen, adicionalmente al (S)-enantiómero de la invención, uno o más de un agente edulcorante, preservantes, tinte/colorante y un mejorador de sabor. En una composición para ser inyectada, puede incluirse uno o más de un surfactante, preservante, agente humectante, agente dispersante, agente de

suspensión, tampón químico (*buffer*), estabilizador y un agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, sean soluciones, suspensiones o formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes coadyuvantes: diluentes estériles como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos como mono y diglicéridos sintéticos, que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacteriales como el alcohol bencílico o metil paraben; antioxidantes como el ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetracético; tampones químicos (*buffers*) como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad como el cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede contenerse en ampollas, jeringas desechables o ampollas de dosis múltiples hechas de vidrio o plástico. Un coadyuvante preferido es la solución salina fisiológica. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención prevista para ser administrada por vía parenteral u oral debe contener una cantidad del (*S*)-enantiómero de la invención tal que se obtenga una dosis adecuada. Típicamente, esta cantidad es al menos 0,01% del (*S*)-enantiómero de la invención en la composición. Cuando esté prevista para administración oral, esta cantidad puede variar entre 0,1 y 70% en peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre 4% y cerca del 50% del (*S*)-enantiómero de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo a la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosis parenteral contenga entre 0,01 a 10% en peso del (*S*)-enantiómero de la invención antes de la dilución.

La composición farmacéutica de la invención puede estar prevista para administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender una base de solución, emulsión, ungüento o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: petrolato, lanolina, polietilenglicol, cera de abejas, aceite mineral, diluentes como agua y alcohol, emulsificantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica

para administración tópica. Si es para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del (S)-enantiómero de la invención entre 0,1 a unos 10% en peso por volumen.

5 Para aplicaciones tópicas se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica preparada según la invención para atacar un área, *p.ej.*, superficies de la piel, membranas mucosas y similares, que estén adyacentes a neuronas periféricas que vayan a ser tratadas. Esta cantidad generalmente estará entre unos 0,0001 mg hasta aproximadamente 1 g del (S)-enantiómero de la invención por aplicación, dependiendo del área a ser tratada, de si el
10 uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la severidad de los síntomas, y la naturaleza del vehículo tópico utilizado. Una preparación tópica preferida es el ungüento, en el cual se utiliza entre 0,001 hasta unos 50 mg de ingrediente activo por cc de ungüento base. La composición farmacéutica puede ser formulada como composiciones transdérmicas o dispositivos de entrega transdérmica ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un respaldo, un
15 contenedor del principio activo, una membrana de control, un revestimiento y adhesivo de contacto. Estos parches transdérmicos pueden usarse para proveer pulsos continuos, o para entregar contra demanda los compuestos de la presente invención, según se desee.

La composición farmacéutica de la invención puede estar prevista para administración rectal en la forma, por ejemplo, de un supositorio, el cual se derretirá en el recto, liberando la
20 droga. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente adecuado no irritante. Tales bases incluyen, sin ser limitante la enumeración, lanolina, mantequilla de cacao y polietilen glicol.

Una formulación típica para la administración intramuscular o intraespinal (*intrathecal*) consistirá de una suspensión o solución de un ingrediente activo en un aceite, por ejemplo aceite
25 de *arachis* o aceite de ajonjolí. Una formulación típica para administración intravenosa o intraespinal consistirá de una solución acuosa estéril isotónica contentiva de, por ejemplo, un ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio, o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio.

Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proveer liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo, es decir el (S)-enantiómero de la invención, después de ser administrado al paciente empleando procedimientos conocidos en el arte. Los sistemas de liberación controlada de drogas incluyen los sistemas de bombas osmóticas y sistemas de licuefacción (*dissolutional*) que contienen depósitos recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz droga -polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en U.S. Pat. Nos. 3,845,770 y 4,326,525 y en P. J. Kuzma *et al.*, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), todas las cuales son incorporadas a la presente memoria como referencia.

Las composiciones de la invención también pueden ser administradas a través de sistemas intranasales de liberación en terapias médicas locales, sistémicas y nasocerebrales. La tecnología de Dispersión Controlada de Partículas (CPD)TM *en inglés*, los envases tradicionales de aspersión (*spray*) nasal, inhaladores o nebulizadores, son conocidos entre los diestros en el arte como proveedores efectivos de liberación de drogas en casos locales y sistémicos, apuntando a la región olfatoria y los senos paranasales.

La invención también se relaciona con un dispositivo intravaginal de concha o núcleo de liberación de droga adecuado para la administración a una hembra humana o animal. El dispositivo puede estar formado por el ingrediente farmacéutico activo en una matriz polimérica rodeado por una vaina y capaz de liberar el (S)-enantiómero de la invención en un patrón sustancialmente de orden cero, en una base diaria similar a los dispositivos utilizados para aplicar testosterona como se describe en la Patente PCT Publicada No. WO 98/50016.

Los métodos actuales de liberación ocular incluyen la administración tópica (gotas), inyecciones subconjuntivas, inyecciones perioculares, inyecciones intravitreales, implantes quirúrgicos e iontoforesis (una pequeña corriente eléctrica se usa para transportar drogas ionizadas hacia adentro y a través del cuerpo). Aquellos diestros en el arte combinarían los excipientes más indicados con el (S)-enantiómero de la invención para una administración intraocular segura y efectiva.

000039

La ruta de administración más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la condición que va a ser tratada. Aquellos diestros en el arte también están familiarizados con la determinación de métodos (es decir, oral, intravenoso, por inhalación, subcutáneo, rectal, etc), formas de dosis, excipientes farmacéuticamente adecuados y otras materias relevantes a la liberación del (S)-enantiómero de la invención a un sujeto que lo requiera.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir varios materiales que modifican la forma física de una unidad sólida o líquida de dosificación. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una capa de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta son típicamente inertes y pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, azúcar, laca (*shellac*) y otros agentes entéricos de revestimiento. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser contenidos en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que amalgame el (S)-enantiómero de la invención y de esa manera ayude en la liberación del compuesto. Agentes adecuados que pueden actuar en esta forma incluyen un anticuerpo mono o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden ser administradas como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en empaques presurizados. La liberación puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema adecuado de bomba que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles del (S)-enantiómero de la invención pueden ser liberados por sistemas mono, bi o trifásicos para liberar el/los ingrediente/s activo/s. La liberación del aerosol incluye el necesario envase, activadores, válvulas, subcontenedores, y similares, que juntos pueden formar un juego/equipo (*kit*). Alguien diestro en el arte, sin demasiada experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante

000040

metodologías bien conocidas en el arte farmacéutico. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada mediante inyección puede prepararse combinando el (S)-enantiómero de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede agregarse un surfactante para facilitar la formación de una solución homogénea o una suspensión. Los surfactantes son compuestos que interactúan de manera no covalente con el (S)-enantiómero de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema acuoso de liberación.

El (S)-enantiómero de la invención debe ser administrado en una cantidad terapéuticamente efectiva, la cual variará dependiendo de varios factores incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado; de la estabilidad metabólica y extensión de la acción del (S)-enantiómero de la invención; la edad, peso corporal, salud en general, género y dieta del paciente; el modo y momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de drogas; la severidad del desorden o condición particular; y del sujeto a quien se aplica la terapia. En general, una dosis diaria terapéuticamente efectiva del (S)-enantiómero de la invención es (para un mamífero de 70 Kg) desde unos 0,001 mg/Kg (*es decir*, 0,07 mg) hasta unos 100 mg/Kg (*es decir*, 7,0 g); preferiblemente una dosis diaria terapéuticamente efectiva es de (para un mamífero de 70 Kg) desde unos 0,01 mg/Kg (*es decir*, 0,70 mg) hasta unos 50 mg/Kg (*es decir*, 3,5 g); y más preferiblemente una dosis diaria terapéuticamente efectiva es de (para un mamífero de 70 Kg) desde unos 1 mg/Kg (*es decir*, 70 mg) hasta unos 25 mg/Kg (*es decir*, 1,75 g).

Los rangos de dosis efectivas que aquí se presentan no se prevé que sean limitantes y representan rangos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosis más preferida se ajustará al sujeto individual, tal como lo entenderá y determinará alguien diestro en la artes relevantes. (ver (see, *e.g.*, Berkow *et al.*, eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman *et al.*, eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston,

000041

(1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

La dosis total requerida para cada tratamiento puede ser administrada mediante múltiples
 5 dosis o en una sola dosis durante el curso de un día, de así desearse. Generalmente, el
 tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores de la dosis óptima del compuesto.
 De ahí en adelante, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que el efecto óptimo, bajo
 las circunstancias imperantes, sea alcanzado. El compuesto o composición farmacéutica
 diagnosticada puede ser administrada sola o conjuntamente con otro/s diagnosticados y/o
 10 fármacos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Cantidades
 efectivas del (*S*)-enantiómero de la invención o de la composición de la invención van desde unos
 0,1 µg hasta unos 100 mg/Kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4-72 horas, durante
 un periodo de 2 horas a 1 año, y/o cualquier rango o valor dentro de esos rangos, tales como
 0,0001-0,001; 0,001-0,01; 0,01-0,1; 0,1-1,0; 1,0-10; 5-10, 10-20, 20-50 y 50-100 mg/Kg, a
 15 intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 36-48, 48-72 horas, por un período de 1-14,
 14-28, o 30-44 días, o 1-24 semanas, o cualquier rango o valor de entre esos rangos.

El receptor de la administración del (*S*)-enantiómero de la invención y/o composiciones
 de la invención puede ser cualquier animal, como un mamífero por ejemplo. Entre los mamíferos
 los receptores preferidos son mamíferos de las Ordenes Primates (incluyendo humanos, simios y
 20 monos), Arteriodactyla (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), Rodenta (incluyendo
 ratones, ratas, conejos y hamsters), y Carnivora (incluyendo gatos y perros). Entre las aves, los
 receptores preferidos son pavos, pollos y otros miembros de la misma Orden. Los receptores más
 preferidos son los humanos.

TERAPIA COMBINADA

25 El (*S*)-enantiómero de la invención puede ser combinado con utilidad con uno o más
 agentes terapéuticos o como una combinación de los mismos, para el tratamiento de
 enfermedades y condiciones en mamíferos, preferiblemente humanos, que son mejoradas.

aliviadas por la modulación, preferiblemente inhibición, de canales de sodio regulados por voltaje. Por ejemplo, el (*S*)-enantiómero de la invención puede ser administrado simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo, sin que se tomen como limitantes,:

- 5
 - analgésicos opiáceos, como por ejemplo: morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfan, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifen, nalmefen, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxone, naltrexone, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
 - analgésicos no opiáceos, como por ejemplo: acetaminofen, salicilatos (p.ej., aspirina).
- 10
 - Drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs, *en inglés*), como por ejemplo: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina,
 - 15
 - fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetin y zomepirac; (NOTA DEL INTERPRETE: EN EL ORIGINAL SE REPITEN ALGUNAS DROGAS. LA REPETICION SE MANTUVO AL TRADUCIR).
 - Anticonvulsionantes, como por ejemplo: carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproata, topiramato, gabapentina y pregabalina;
 - Antidepresivos como antidepresivos tricíclicos, tales como por ejemplo amitriptilina,
 - 20
 - clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
 - Inhibidores selectivos de COX-2, como por ejemplo: celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;
 - Alfa-adrenérgicos, como por ejemplo: doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5- metano sulfonamida-1,2,3,4-
 - 25
 - tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
 - Sedantes barbitúricos, como por ejemplo: amobarbital, aprobarbital, butabarbital,

000043

butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;

- Antagonista de la tachiquinina (*tachykinin*) (NK, *en inglés*), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 or NK-1, como por ejemplo: (αR , 9*R*)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil)]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]-naftiridina-6-13-dione (TAK-637), 5-[[2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-uno (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*,3*S*);
- Analgésicos de carbón-brea, particularmente paracetamol;
- Inhibidores de retoma de serotonina, como por ejemplo : paroxetina, sertralina, norfluoxetina (fluoxetina desmetil metabolito), metabolito demetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- Inhibidores de retoma de noradrenalina (norepinefrina), como por ejemplo : maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropiona, bupropiona metabolito hidroxibupropiona, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la retoma de noradrenalina como la reboxetina, particularmente el (*S,S*)-reboxetina, y sedantes/ansiolíticos neurolépticos de venlafaxina duloxetina;
- Inhibidores duales de retoma de serotonina-noradrenalina, tales como venlafaxina, venlafaxina metabolito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabolito desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- Inhibidores de la acetilcolinasterasa como el donepezil ;
- Antagonistas del 5-HT3 como el ondansetron;
- Antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) o agonistas o

000044

potenciadores alostéricos del glutamato en mGluR's ;

- Anestésicos locales como la mexiletina y la lidocaina ;
- Corticosteroides como la dexametasona ;
- Antiarrítmicos como por ejemplo: mexiletina y fenitoina;
- 5 • Antagonistas muscarínicos, como por ejemplo: tolterodina, propiverina, tropsio t cloruro, darifenacin, solifenacin, temiverina e ipratropio;
- Agonistas muscarínicos o potenciadores alostéricos de la acetilcolina en receptores muscarínicos;
- Canabinoides o potenciadores alostéricos de endorfinas en receptores canabinoides;
- 10 • Agonistas de receptores vaniloides (*p.ej.*, resinferatoxina) o antagonistas (*p.ej.*, capsazepina);
- Sedantes, como por ejemplo: glutetimida, meprobamato, metaqualona, y dicloralfenazona;
- Ansiolíticos como las benzodiasepinas;
- 15 • Antidepresivos como la mirtasapina;
- Agentes tópicos (*p.ej.*, lidocaina, capsacina y resiniferotoxin);
- Relajantes musculares como las benzodiasepinas, baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfrenadina;
- Antihistaminas o antagonistas de H1;
- 20 • Antagonistas del receptor NMDA;
- Agonistas/antagonistas del receptor de 5-HT;
- Inhibidores de PDEV;
- Tramadol®;
- Analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
- 25 • Ligandos alfa-2-delta;
- Antagonistas de la prostaglandina subtipo E2;
- Antagonistas de leukotrieno B4;

000045

- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
- Antagonistas del 5-HT₃.

Enfermedades y condiciones que pueden ser tratadas y/o prevenidas usando tales combinaciones incluyen, pero no constituyen una lista limitativa: dolor mediado central y periféricamente, agudo, crónico, enfermedades neuropáticas, así como otras enfermedades con dolor asociado y otros desórdenes nerviosos centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; o desórdenes cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; desórdenes neuromusculares como el síndrome de la pierna inquieta y parálisis muscular y tétano (Hamann M, Meisler MH, Richter, A *Exp. Neurol.* 184(2):830-838 (2003)); neuroprotección contra ataques, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías como eritromelalgia y el síndrome de dolor rectal hereditario.

“Combinación” como aquí se usa se refiere a una mezcla o permuta del (S)-enantiómero de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Salvo que el contexto haga claro algo diferente, “combinación” puede incluir liberación simultánea o secuencial del (S)-enantiómero de la invención con uno o más agentes terapéuticos. Salvo que el contexto haga claro algo diferente, “combinación” puede incluir formas de dosificación del (S)-enantiómero de la invención con otro agente terapéutico. Salvo que el contexto haga claro algo diferente, “combinación” puede incluir rutas de administración del (S)-enantiómero de la invención con otro agente terapéutico. Salvo que el contexto haga claro algo diferente, “combinación” puede incluir formulaciones del (S)-enantiómero de la invención con otro agente terapéutico. Formas de dosificación, rutas de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, sin que se tome como limitativo, todos los descritos en la presente.

Una terapia de combinación de la invención incluye la aplicación tópica del (S)-enantiómero de la invención con un agente oral. La aplicación tópica del (S)-enantiómero de la invención tiene una exposición sistémica muy baja y tiene actividad que es aditiva con un número de analgésicos orales. Otra terapia de combinación posible incluye una dosis oral del (S)-enantiómero de la invención con un agente oral. Otra terapia de combinación de

la invención adicional incluye una aplicación tópica del (S)-enantiómero de la invención con un agente tópico.

El (S)-enantiómero de la invención puede ser incorporado a composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, cánulas (*stents*) y catéteres. De acuerdo con esto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención tal como se describe arriba, y un portador adecuado para recubrir el dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende el (S)-enantiómero de la invención y un portador adecuado para recubrir el dispositivo implantable. Revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en US Patents No. 6,099,562; 5,886,026; and 5,304,121.

JUEGOS (KITS) DE PARTES

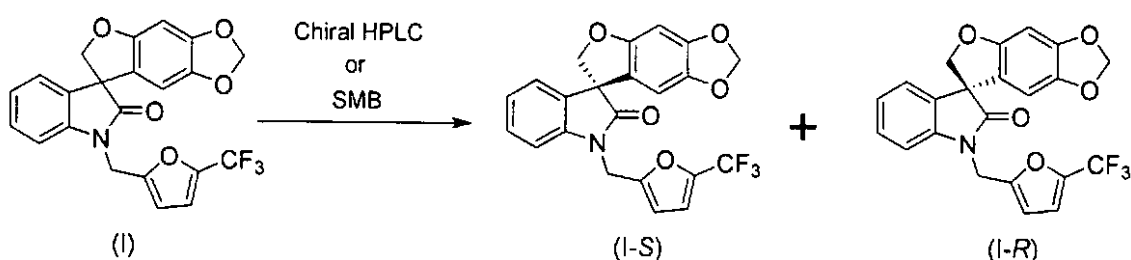
La presente invención también provee juegos (*kits*) que contienen una composición farmacéutica de la invención. El juego también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de canales de iones en el tratamiento del dolor, así como otros accesorios divulgados en la presente. Preferiblemente, un paquete comercial contendrá una o más unidades de dosis de la composición farmacéutica. Por ejemplo, tal unidad de dosis puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Resultará evidente para los diestros en el arte que tales composiciones, sensibles a la luz y al aire, pueden requerir empaques y/o formulación especiales. Por ejemplo, puede que se use un empaque opaco a la luz, y/o sellado al contacto con el aire ambiental, y/o formulado con recubrimientos o excipientes adecuados.

PREPARACIÓN DEL (S)-ENANTIÓMERO DE LA INVENCION

El (S)-enantiómero de la invención y el (R)-enantiómero correspondiente se preparan por resolución de la fórmula (I), como se indica en el Resumen de la Invención, usando métodos de cromatografía líquida quiral de alta presión o métodos de cromatografía de simulación de

movimiento de lecho, como se describe más adelante en el Esquema de Reacción en el cual “HPLC quiral (*chiral HPLC*)” se refiere a cromatografía quiral líquida de alta presión, y “SMB” se refiere a cromatografía de simulación de movimiento de lecho:

ESQUEMA DE REACCIÓN



El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante métodos expuestos en la Patente PCT Publicada No. WO 2006/110917, por métodos aquí descritos, o mediante métodos conocidos para los diestros en el arte.

Alguien con conocimientos ordinarios en el arte reconocería variaciones en el Esquema de Reacción mostrado arriba que serían adecuados para la resolución de los enantiómeros individuales.

Alternativamente, el (*S*)-enantiómero de la fórmula (I-S) y el (*R*)-enantiómero de la fórmula (I-R) pueden ser sintetizados a partir de materiales que son conocidos o fácilmente preparados usando procesos análogos a aquellos que son conocidos.

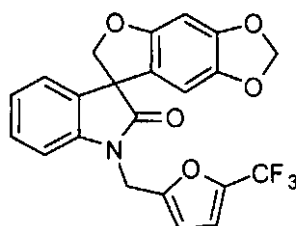
Preferiblemente, el (*S*)-enantiómero de la invención obtenido por la resolución de métodos expuestos aquí está sustancialmente libre del (*R*)-enantiómero o contiene sólo trazas del (*R*)-enantiómero.

Los siguientes Ejemplos Sintéticos sirven para ilustrar los métodos de resolución expuestos por los Esquemas de Reacción antes mostrados y no pretenden limitar el alcance de la invención.

000048

EJEMPLO SINTÉTICO 1

Síntesis del 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno (Compuesto de la fórmula (I))



- 5 A una suspensión de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno (1,0 g, 3,6 mmol), que puede ser preparada de acuerdo con los métodos expuestos en la Patente PCT Publicada No. WO 2006/110917, y carbonato de cesio (3,52 g, 11 mmol) en acetona (50 mL) se agregó 2-bromometil-5-trifluorometilfuran (1,13 g, 3,9 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se removi6 a 55-60°C durante 16 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la
- 10 mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado se evapor6 bajo presión reducida. El residuo fue sometido a columna cromatográfica, elusionando (*eluting*) con etil acetato/hexano 1/9 – 1/1) para proveer 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno, el compuesto de la fórmula (I), (1.17 g, 76%) como un sólido blanco: mp 139–141 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-6,97 (m, 5H), 6,72 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H),
- 15 6,07 (s, 1H), 5,90-5,88 (m, 2H), 5,05, 4,86 (ABq, *J*_{AB} = 16,1 Hz, 2H), 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,9, 155,7, 153,5, 148,8, 142,2, 141,9, 140,8, 140,2, 139,7, 139,1, 132,1, 129,2, 124,7, 124,1, 123,7, 121,1, 120,1, 117,6, 114,5, 114,4, 110,3, 109,7, 103,0, 101,9, 93,8, 80,0, 57,8, 36,9; MS (ES⁺) *m/z* 430,2 (*M* + 1), 452,2 (*M* + 23); Cal'd for C₂₂H₁₄F₃NO₅: C, 61,54%; H, 3,29%; N, 3,26%; Encontrado: C, 61,51%; H, 3,29%; N,
- 20 3,26%.

EJEMPLO SINTÉTICO 2

Resolución del Compuesto de la Fórmula (I) mediante HPLC Quiral

El compuesto de la fórmula (I) fue resuelto al (*S*)-enanti6mero de la invenci6n y el correspondiente (*R*)-enanti6mero por HPLC quiral bajo las condiciones siguientes:

- 25 Columna: Chiralcel ® OJ-RH; 20 mm I.D. × 250 mm, 5 mic; Lot: OJRH CJ-EH001

. 000049

(Daicel Chemical Industries, Ltd)

Eluente: Acetonitrilo/Agua (60/40, v/v, isocrático)

Tasa de flujo: 10 mL/min

Tiempo de ejecución: 60 min

5 Carga: 100 mg del compuesto de la fórmula (I) in 1 mL de acetonitrilo

Temperatura: Ambiente

Bajo las condiciones quirales HPLC anteriores, el (*R*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I), es decir, (*R*)-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno, fue aislado como primera fracción como un sólido
 10 blanco; ee (exceso enantiomérico) >99% (OJ-RH calidad analítica, 55% acetonitrilo en agua); mp 103-105 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32-6,99 (m, 5H), 6,71 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,13, 5,02 (ABq, *J*_{AB} = 16,4 Hz, 2H), 4,82, 4,72 (ABq, *J*_{AB} = 9,4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 152,0, 149,0, 142,4, 142,0, 141,3, 132,0, 129,1, 123,9, 120,6, 119,2, 117,0, 112,6, 109,3, 108,9, 103,0, 101,6, 93,5, 80,3,
 15 58,2, 36,9; MS (ES+) *m/z* 430,2 (*M* + 1), [α]_D -17,46° (*c* 0,99, DMSO).

EJEMPLO SINTÉTICO 3

Resolución del Compuesto de la Fórmula (I) por Cromatografía SMB

El compuesto de la fórmula (I) fue resuelto al (*S*)-enantiómero de la invención y el correspondiente (*R*)-enantiómero por cromatografía SMB bajo las condiciones siguientes:

20 Extracto: 147.05 mL/min

Refinado: 76.13 mL/min (*Raffinate*)

Eluente: 183.18 mL/min

Carga: 40 mL/min

Reciclo: 407.88 mL/min

25 Tiempo de ejecución: 0.57 min

Temperatura: 25 °C

Presión: 46 bar

000050

La solución de carga (25 g del compuesto de la fórmula (I) en 1,0 L de fase móvil (25:75:0.1 (v:v:v), mezcla de acetonitrilo/metanol/ácido trifluoroacético)), se inyectó continuamente al sistema SMB (Novasep Licosep Lab Unit), equipado con ocho columnas idénticas en configuración 2-2-2-2 contentivas de 110 g (por columna, 9,6 cm, 4,8 cm Diámetro Interno) de ChiralPAK-AD como fase estacionaria. El primer enantiómero elusionado, (el (*R*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I)) fue contenido en la corriente del refinado y el segundo enantiómero elusionado (el (*S*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I)) fue contenido en la corriente de extracción. Los datos de caracterización del (*S*)-enantiómero y el (*R*)-enantiómero obtenidos de la resolución SMB fueron idénticos a los obtenidos anteriormente utilizando la HPLC quirál.

El compuesto de la fórmula (I) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes en un sistema preparativo de autopurificación LCMS Waters. El primer enantiómero elusionado de la columna quirál fue brominado (en un sitio bastante alejado del centro estereogénico) para lograr el derivado 5'-bromo, el cual fue subsiguientemente cristalizado para generar un solo cristal adecuado para cristalografía por rayos X. Se obtuvo la estructura cristalina de este derivado brominado del primer enantiómero elusionado y su configuración absoluta resultó ser la misma del (*R*)-enantiómero de la invención. En consecuencia, el segundo enantiómero elusionado de la columna quirál es el (*S*)-enantiómero de la invención. Más aún, el material obtenido de la corriente de extracción de la resolución SMB tenía una rotación óptica específica del mismo signo (positiva, es decir, dextrógira) que la del material obtenido de la antes mencionada resolución LC.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

En el arte se conocen varias técnicas para probar la actividad del compuesto de la invención o determinar su solubilidad en excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables. Para que la invención aquí descrita se comprenda más fácilmente, se exponen los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo con propósitos ilustrativos y no deben tomarse de manera alguna como limitantes de esta invención.

000051

ENSAYO BIOLÓGICO 1

Ensayo de aflujo de Guanidina (ensayo *in vitro*)

Este ejemplo describe un ensayo *in vitro* para probar y perfilar agentes de prueba contra canales de sodio regulados por voltaje humanos o en ratas que están establemente expresados en células de un origen expresado endógena o heterogéneamente. El ensayo también es útil para determinar el IC₅₀ de un compuesto modulador, preferiblemente bloqueador, de un canal de sodio regulado por voltaje. El ensayo está basado en el aflujo de guanidina descrito por Reddy, N.L., *et al.*, *J. Med. Chem.* (1998), 41(17):3298-302.

El ensayo de aflujo de guanidina es un ensayo de aflujo de un radiotrazador utilizado para determinar la actividad de flujo iónico de canales de sodio regulados por voltaje en un formato de alta producción basado en una microplaca. El ensayo usa hidrocloreuro de guanidina-¹⁴C en combinación con varios moduladores conocidos de canales de sodio regulados por voltaje que producen un aflujo continuo, para ensayar la potencia de agentes de prueba. La potencia se determina mediante un cálculo con IC₅₀. La selectividad se determina comparando la potencia del compuesto para el canal de sodio regulado por voltaje de interés con su potencia contra otros canales de sodio regulados por voltaje (también llamado 'perfilaje de selectividad').

Cada uno de los agentes de prueba es ensayado contra células que expresan los canales de sodio regulados por voltaje de interés. Los canales de sodio regulados por voltaje se caracterizan como sensibles o insensibles a TTX. Esta propiedad es útil cuando se evalúan las actividades de un canal de sodio regulado por voltaje de interés cuando reside en una población mezclada con otros canales de sodio regulados por voltaje. La siguiente Tabla 1 resume las líneas celulares que son útiles para filtrar por una cierta actividad de canal de sodio regulado por voltaje en presencia o ausencia de TTX.

000052

TABLA 1

LÍNEA CELULAR	Expresión mRNA	Caracterización Funcional
CHO-K1 (Ovario de Hamster chino; línea celular anfitriona recomendada) ATTC accession number CCL-61	• Expresión de Na_v1.4 mostrada por RT-PCR • No se detectó ninguna otra expresión de Na_v	• El aumento de 18 a 20 veces el aflujo de [¹⁴C] guanidina fué bloqueado completamente usando TTX. (Na_v1.4 es un canal sensible al TTX).
L6 (célula mioblástica de rata) ATTC Number CRL-1458	• Expresión de Na_v1.4 y 1.5	• El aumento de 10 a 15 veces el aflujo de [¹⁴C] guanidina fué sólo bloqueado parcialmente por TTX a 100 nM (el Na_v1.5 es resistente al TTX)
SH-SY5Y (neuroblastoma humano) ATTC Number CRL-2266	• Expresión de Na_v1.9 y Na_v1.7 publicada (Blum <i>et al.</i>)	• El aumento de 10 a 16 veces el aflujo de [¹⁴C] guanidina fué bloqueado parcialmente por TTX (Na_v1.9 es resistente al TTX)
SK-N-BE2C (una línea celular de neuroblastoma humano ATCC Number CRL-2268)	• Expresión de Na_v1.8	• Estimulación de células BE2C con piretroides resulta en un aumento de 6 veces del aflujo de [¹⁴C] guanidina por encima de la referencia (<i>background</i>). • El TTX bloqueó el aflujo parcialmente (el Na_v1.8 es resistente al TTX)
PC12 (pheocromocitoma de rata) ATTC Number CRL-1721	• Expresión de Na_v1.2 y Na_v1.7	• El aumento de 8 a 12 veces el aflujo de [¹⁴C] guanidina fué bloqueado completamente usando TTX. (Na_v1.2 y Na_v1.7 son canales sensibles al TTX)
HEK293 (riñón embrionario humano) ATTC Number CRL-1573	• Expresión de hNa_v1.7	• Nav1.7 es un canal sensible al TTX. El TTX IC₅₀ en el ensayo funcional de Guadinio es 8 nM.

También es posible utilizar líneas celulares inmortalizadas que expresan heterogéneamente canales de sodio regulados por voltaje. La clonación, transfección (*transfection*) estable y propagación de tales líneas celulares son conocidas para los diestros en el arte (véase por ejemplo, , Klugbauer, N, *et al.*, *EMBO J.* (1995), 14(6):1084-90; and Lossin, C.

et al., *Neuron* (2002), 34, pp. 877-884).

Células que expresen los canales de sodio regulados por voltaje de interés se cultivan de acuerdo al proveedor o en el caso de una célula recombinante, en presencia de medios selectivos de cultivo tales como el G418 (Gibco/Invitrogen). Las células son desasociadas de los platos de cultivo con una solución enzimática (1X) Trypsin/EDTA (Gibco/Invitrogen) y analizadas para establecer su densidad y viabilidad usando un hemocitómetro (Neubauer). Las células desasociadas son lavadas y resuspendidas en su medio de cultivo, luego colocadas en platos Scinti (*Scintiplates*) recubiertos de Poly-D-Lysine (Perkin Elmer) (aproximadamente 100.000 células/pozo) e incubadas a 37°C / 5% CO₂ durante 20-24 horas. Luego de un lavado extenso con solución salina de bajo sodio con un tampón químico HEPES (*HEPES-buffered*) (LNHBSS) (150 mM cloruro de colina, 20 nM HEPES (Sigma), 1 mM cloruro de calcio, 5 mM cloruro de potasio, 1 mM cloruro de magnesio, 10 mM Glucosa) los agentes de prueba son diluidos con LNHBSS y luego agregados a cada pozo a la concentración deseada. (Se pueden utilizar concentraciones variadas del agente de prueba). La mezcla de activación/radiomarcada contiene un alcaloide como la veratridina o Aconitina (Sigma) o un piretroide como la delmatrina, el veneno del escorpión *Leiurus quinquestriatus hebraeus* (Sigma) y ¹⁴C-hidrocloreto de guanidina (ARC), para medir el flujo a través de los canales de sodio regulados por voltaje.

Luego de cargar las células con el agente de prueba y la mezcla de activación/radiomarcada, los platos Scinti recubiertos con Poly-D-Lysine son extensamente lavados con LNHBSS complementado con Guanidina (Sigma). Los platos Scinti recubiertos con Poly-D-Lysine son secados y luego contados usando un Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La habilidad del agente de prueba para bloquear la actividad de canales de sodio regulados por voltaje es determinada comparando la cantidad de ¹⁴C-guanidina presente dentro de las células que expresan los diferentes canales de sodio regulados por voltaje. Con base en estos datos, se pueden realizar una serie de cálculos, expuestos en otras secciones de la presente memoria, para determinar si un agente de prueba es selectivo por un canal de sodio regulado por

000054

voltaje en particular.

El valor IC₅₀ de un agente de prueba para un canal de sodio regulado por voltaje específico puede determinarse usando el antes expuesto método general. El IC₅₀ puede determinarse usando una curva de 3, 8, 10, 12 o 16 puntos, en duplicado o triplicado, con una concentración inicial de 1, 5 or 10 µM diluida en serie con una concentración final que alcance los rangos sub-nanomolar, nanomolar y micromolar bajo. Típicamente, la concentración del punto medio del agente de prueba se fija en 1 µM, y se aplican concentraciones secuenciales de medias diluciones mayores o menores (*p.ejg.* 0.5 µM; 5 µM and 0.25 µM; 10 µM and 0.125 µM; 20 µM etc.). La curva IC₅₀ se calcula usando el Modelo Logístico de 4 Parámetros (*4 Parameter Logistic Model*) o el Modelo Sigmoidal de Respuesta de Dosis (*Sigmoidal Dose-Response Model* formula (ajuste = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))).

El aumento de selectividad, factor de selectividad o múltiplo de selectividad, se calcula dividiendo el valor de IC₅₀ del canal de sodio regulado por voltaje de prueba entre el canal de sodio regulado por voltaje de referencia, por ejemplo, el Na_v1.5.

De acuerdo con lo anterior, el compuesto de la fórmula (I), el (S)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I), es decir, el (S)-enantiómero de la invención, y el (R)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I), cuando se ensayaron en esta prueba, demostraron una actividad bloqueadora de canal de sodio regulado por voltaje contra el hNa_v1.7 como se muestra en la Tabla 2:

TABLA 2

Compuesto	Nombre químico	IC ₅₀ (µM)
(I)	1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno	0,007
(I-R)	(R)-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno	4,200
(I-S)	(S)-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno	0,003

La relación concentración-respuesta para el (S)-enantiómero de la invención y el (R)-

000055

enantiómero se muestran en la FIG. 1. Las curvas sólidas indican el mejor ajuste de los mínimos cuadrados a un isoterma aglutinante 1:1; los valores de IC_{50} que describen estas curvas se dan en la Tabla 2. En este modelo, el (*S*)-enantiómero de la invención demostró una potencia significativamente mayor (es decir, un múltiplo > de 100) contra el hNa_v1.7 cuando se le comparó con la potencia de inhibición del (*R*)-enantiómero correspondiente.

Estos resultados favorecen el uso del (*S*)-enantiómero de la invención sobre el (*R*)-enantiómero o el compuesto de la formula (I) (la mezcla racémica) para las aplicaciones aquí descritas porque se puede obtener una mayor actividad farmacológica a niveles menores de dosificación con la posibilidad de menos efectos secundarios. Más aún, el (*R*)-enantiómero es una herramienta muy importante para estudios de seguridad porque permite distinguir entre efectos producidos por mecanismos (aquellos mediados por el bloqueo de canales de sodio) y actividades fuera del objetivo que pueden ser eliminadas en análogos sin comprometer la eficacia. Si un efecto adverso es producto de un mecanismo, entonces el (*S*)-enantiómero será mucho más potente que el (*R*)-enantiómero, dado que los sitios secundarios de acción probablemente no tengan estereoselectividades idénticas y los dos enantiómeros probablemente tengan efectos similares, incluyendo la potencia, sobre sitios de acción secundarios.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo electrofisiológico (ensayo *in vitro*)

Las células HEK293 que expresan el hNa_v1.7 fueron cultivadas en medios DMEM (Gibco) con 0,5 mg/mL G418, +/-1% PSG, y 10% de suero fetal inactivado con calor a 37°C y 5% CO₂. Para los registros electrofisiológicos las células fueron dispuestas en platos de 10 mm.

Los registros de células completas fueron examinados con métodos establecidos de tenazas de voltaje (Bean *et al.*, *op. cit.*) empleando un amplificador Axopatch 200B y *software* Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Los electrodos fueron pulidos al fuego para resistencias de 2-4 Mohms. Los errores de voltaje y los artefactos de capacitancia fueron minimizados mediante compensación con resistencias en serie y capacitancia de compensación, respectivamente. Los

000056

datos se adquirieron a 40 kHz y filtrados a 5 kHz. La solución externa (baño) consistió de NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl_2 (2 mM), MgCl_2 (1 mM), HEPES (10 mM) a pH 7.4. La solución interna (pipeta) consistió de (in mM): NaCl (5), CaCl_2 (0.1), MgCl_2 (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), a un pH 7.2.

Para estimar la afinidad continua (*steady-state*) de los compuestos por el estado en reposo e inactivado del canal (K_r and K_i , respectivamente), se utilizaron pulsos de prueba de 12,5 ms a voltajes depolarizadores desde -60 hasta +90 mV a partir de un potencial sostenido de -120 mV para construir las relaciones corriente-voltage (curvas I-V). Se usó un voltaje cerca del pico de la curva I-V (-30 mV a 0 mV) como pulso de prueba durante todo el resto del experimento. Las curvas de inactivación en estado continuo (diponibilidad) se contruyeron entonces midiendo la corriente activada durante un pulso de prueba de 8,75 ms luego de pulsos condicionantes de 1 segundo a potenciales en el rango de -120 a -10 mV.

La dependencia al voltaje en estado continuo del enlace de un compuesto a un canal de sodio regulado por voltaje se determinó midiendo el bloqueo de la corriente iónica bajo dos potenciales sostenidos. El enlace a los canales en estado de reposo se determinó utilizando un potencial sostenido de -120 mV, de manera que se obtuviera la máxima disponibilidad. El enlace a canales en estado no activado se evaluó bajo un potencial sostenido tal que sólo aproximadamente un 10% de los canales estuvo disponible para abrirse. El potencial de membrana se mantuvo a este voltaje por lo menos durante 10 segundos de manera que el enlace de la droga pudiera equilibrarse.

. 000057

La constante aparente de disociación a cada voltaje se calculó mediante la ecuación;

5 % inhibición = $\frac{[Droga]}{([Droga] + K_d)} \times 100$

donde K_d es la constante de disociación (K_r or K_i), y $[Droga]$ es la concentración del compuesto de prueba.

De acuerdo con lo anterior, cuando se probaron en este modelo el compuesto de la fórmula (I), el (*S*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I), es decir, el (*S*)-enantiómero de la invención, y el (*R*)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I), demostraron afinidades por el estado en reposo/cerrado y el estado inactivado del hNav1.7, tal como se muestra en la Tabla 3 seguidamente:

TABLA 3

Compuesto	Nombre químico	K_i (μM)	K_r (μM)
(I)	1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-uno	0,142	>10uM
(I- <i>R</i>)	(<i>R</i>)- 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-uno	0,869	>10uM
(I- <i>S</i>)	(<i>S</i>)- 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-uno	0,161	>10uM

15 Tal como muestran estos resultados, el (*S*)-enantiómero de la invención es un modificador del hNav1.7 dependiente del estado y del voltaje, con una afinidad baja por el estado de reposo/cerrado y una alta afinidad por el estado inactivo. Los resultados demostraron que el (*S*)-enantiómero era unas 5 veces más potente en enlazarse con el estado inactivo del hNav1.7 que el (*R*)-enantiómero. Más aún, los resultados demostraron que el (*S*)-enantiómero es el principal responsable por la potencia de la mezcla racémica, es decir, el compuesto de la fórmula (I).

20

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Ensayos *in vivo*Dolor agudo (Prueba de la formalina)

La prueba de la formalina se usa como modelo animal del dolor agudo. En la prueba de la formalina, a los animales se les habitúa brevemente a una cámara de pruebas de plexiglass durante 20 minutos el día anterior al experimento. El día de la prueba, los animales son inyectados con los artículos de prueba de manera aleatoria. A los 30 minutos de haberse administrado la droga, se les inyectan subcutáneamente 50 μ L de formalina al 10% en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. La adquisición de datos de video se inicia inmediatamente después de la administración de la formalina, con una duración de 90 minutos.

Las imágenes son capturadas usando el software Actimetry Limelight que guarda los archivos bajo la extensión *.lvi, y luego los convierte a codificación MPEG-4. Los videos son entonces analizados utilizando el software de análisis conductual "The Observer 5.1", (Version 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands). El análisis del video se realiza observando la conducta del animal y marcando a cada uno según su tipo, y definiendo la extensión de la conducta (Dubuisson and Dennis, 1977). Las conductas anotadas incluyen: (1) conducta normal; (2) no poner peso sobre la pata; (3) levantar la pata; (4) lamer/morder y rascarse la pata. Alzar, favorecer, o lamer, morder o rascar excesivamente la pata inyectada indican una respuesta al dolor. Una respuesta analgésica o protección frente a los compuestos queda evidenciada si ambas patas descansan sobre el piso, sin ningún favorecimiento, lamido excesivo, mordedura o rascado de la pata inyectada.

El análisis de los datos de la prueba de la formalina se realiza con base en dos factores: (1) Máximo Efecto Inhibitorio Potencial Porcentual (%MPIE, *en inglés*) y (2) calificación del dolor. El %MPIE se calcula en varios pasos, donde el primero es sumar la extensión de las conductas no normales (conductas 1, 2, 3) de cada animal. Se obtiene un valor único para el grupo del vehículo promediando todas las calificaciones dentro del grupo del vehículo de tratamiento. El siguiente

cálculo resulta en un valor MPIE para cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{suma del tratamiento/valor promedio del vehículo}) \times 100\%]$$

La calificación del dolor se calcula a partir de la escala ponderada descrita arriba. La duración de la conducta se multiplica por el peso (esto ranquea la severidad de la respuesta), y luego se divide entre la extensión total de la observación para determinar el nivel de dolor de cada animal. El cálculo se representa con la siguiente fórmula:

$$\text{Calificación del dolor} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

10 Dolor Inflamatorio Crónico Inducido por CFA

En esta prueba se evalúa la alodinia táctil con filamentos von Frey calibrados. Luego de una semana completa de climatización en las instalaciones de un vivero, se inyectaron subcutáneamente 150 µL de la emulsión "Complete Freund's Adjuvant" (CFA) (CFA suspendida en una emulsión (1:1) aceite/sol. salina a una concentración de 0,5 mg/mL) en la superficie plantar de las patas traseras izquierdas de las ratas bajo una anestesia suave con isoflurano. Se permitió a los animales recuperarse de la anestesia y se evaluaron los umbrales nociceptivos (*nociceptive*) base térmico y mecánico de todos los animales una semana después de la administración de la CFA. A todos los animales se les habituó al equipo experimental durante 20 minutos el día anterior al comienzo del experimento. Los artículos de prueba y de control fueron administrados a los animales, y se midieron los umbrales nociceptivos (*nociceptive*) en puntos determinados del tiempo luego de la administración de la droga para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los puntos en el tiempo fueron determinados para mostrar el mayor efecto analgésico para cada compuesto.

El (*S*)-enantiómero de la invención y el correspondiente (*R*)-enantiómero se compararon utilizando dosificaciones orales y tópicas. La FIG. 2 muestra una comparación de la eficacia del (*S*)-enantiómero de la invención y el (*R*)-enantiómero con dosificación oral. Cada enantiómero se dosificó a 10, 30, 100 o 200 mg/Kg. La concentración obtenida en plasma con cada dosis también fue determinada, y la respuesta de reversión al dolor (como el aumento porcentual a partir del

000060

umbral base) se graficó como una función de la concentración en plasma.

El (*S*)-enantiómero tuvo un efecto máximo mayor cuando se dosificó en 200 mg/Kg. El (*R*)-enantiómero logró una concentración en plasma mucho mayor a una dosis de nivel equivalente. Este fue un hallazgo inesperado e inusual. Como consecuencia, el uso de la mezcla racémica, es decir, el compuesto de la fórmula (I), resultaría en un exceso de 10 veces el enantiómero inactivo, es decir, el (*R*)-enantiómero. Según esto, el uso del (*S*)-enantiómero de la invención aumentaría considerablemente la posibilidad de conseguir eficacia con una probabilidad mínima de encontrar actividades no previstas que no sean estereoselectivas.

El (*S*)-enantiómero de la invención también se administró tópicamente a los animales en dosis variadas (1%, 2%, 4% and 8% (p/v)) y los umbrales nociceptivos fueron medidos en puntos definidos en el tiempo luego de la administración de la droga, para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los tratamientos disponibles. Los puntos en el tiempo fueron previamente determinados de manera que mostraran el efecto analgésico mayor para cada compuesto en prueba.

Los umbrales de respuesta de los animales a estímulos táctiles se midieron mediante un anesthesiómetro Model 2290 Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) después del test de Hargreaves. Los animales fueron introducidos en un recinto elevado de Plexiglass colocado sobre una superficie de malla metálica. Luego de 15 minutos de acomodo, se aplicó perpendicularmente un pelo von Frey, previamente calibrado, a la planta de las patas traseras de un mismo lado de los animales, con suficiente fuerza, medida en gramos, para producir una respuesta firme de la pata. La respuesta indicó un retiro del estímulo doloroso y eso constituyó el punto final de la eficacia. Las pruebas continuaron hasta determinar cuál pelo tenía la menor fuerza para inducir una reacción de la pata o hasta alcanzar la fuerza de corte que fue de 20 g. Esta fuerza de corte se usa porque representa aproximadamente el 10% del peso del animal y sirve para prevenir el levantamiento completo de la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo. Los datos se expresaron como el aumento

porcentual a partir del umbral base, en gramos.

El (S)-enantiómero de la invención, cuando se probó con este modelo, demostró un efecto analgésico como se muestra en la Tabla 4:

TABLA 4

Compuesto	Aumento porcentual a partir de la línea base (CFB)			
	1 % tópico	2% tópico	4% tópico	8% tópico
(I-S)	0.62	16.71	28.79	45.06

El (S)-enantiómero de la invención a 2%, 4% y 8% (p/v) mostró aumentos en los umbrales mecánicos de retiro de las patas en las pruebas von Frey, valores que se expresan como un aumento porcentual a partir de la línea base (IFB, *en inglés*) para indicar un efecto analgésico. El efecto analgésico del (S)-enantiómero aumentó con el aumento de las dosis hasta alcanzar la mayor dosis utilizada de 8% p/v, para la cual se mostró el IFB de mayor porcentaje en +45,1%. Sin embargo, el grupo de dosificación de 1% (p/p) no demostró un aumento apreciable en cuanto al umbral mecánico de retiro de las patas. Los resultados indican que el (S)-enantiómero tiene efectos analgésicos en el modelo de dolor inflamatorio inducido por CFA en el rango de 2% a 8% (p/v).

Modelos de Nonicepción Post-operativos

En este modelo, la hiperalgesia causada por una incisión intraplanar en la pata se mide aplicando un estímulo táctil incremental a la pata hasta que el animal retire la pata ante el estímulo aplicado. Mientras los animales estaban anestesiados con isoflurano al 3,5%, el cual se aplica via un cono nasal, se hizo una incisión longitudinal con un escalpelo No. 10 en el plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y la fascia, comenzando a 0,5 cm del borde proximal del talón y extendiéndolo en dirección de los dedos. Luego de la incisión la piel se juntó utilizando 2 suturas 3-0 de seda, esterilizadas. El sitio de la herida se cubrió con Polysporin y Betadine. Los animales fueron regresados a su jaula para recuperación hasta el día siguiente.

Los umbrales de retiro de los animales a los estímulos táctiles tanto para las patas

operadas (ipsilaterales) como las no operadas (contralaterales) pueden medirse usando el anestesiómetro Modelo 2290 Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron introducidos en un recinto elevado de Plexiglass colocado sobre una superficie de malla metálica. Luego de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplicaron pelos von Frey, previamente calibrados, perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales, con suficiente fuerza para producir un leve movimiento del pelo contra la superficie plantar, en orden ascendente comenzando por el pelo de 10 g. Las pruebas continuaron hasta determinarse el pelo de menor fuerza que produjera un movimiento rápido de la pata o hasta alcanzar la fuerza de corte que fue de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se usa porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal del animal y sirve para prevenir el levantamiento completo de la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo.

Modelo de dolor neuropático; lesión de constricción crónica

Para este modelo se hizo una incisión de 3 cm a través de la piel y la fascia a la mitad del muslo de la pierna trasera izquierda del animal, usando un escalpelo No. 10. El nervio ciático izquierdo se expuso mediante una disección directa del *biceps femoris*, con cuidado para minimizar la hemorragia. Se ataron 4 ligaduras sueltas a lo largo del nervio ciático utilizando suturas esterilizadas 4-0, no degradables, de seda, a intervalos de 1 a 2mm una de la otra. La tensión de las ligaduras sueltas fue lo suficientemente apretada como para inducir una leve constricción del nervio ciático, visible al microscopio de disección con 4x de ampliación. En el falsamente operado animal el nervio ciático izquierdo fue expuesto sin manipulación adicional. Se aplicó ungüento antibacterial directamente a la herida y el músculo se cerró usando suturas esterilizadas. Se aplicó Betadine al músculo y sus alrededores, seguido del cierre de la piel con grapas quirúrgicas.

Los umbrales de retiro de los animales a los estímulos táctiles se midieron usando el anestesiómetro Modelo 2290 Electrovonfrey (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron introducidos en un recinto elevado de Plexiglass colocado sobre una superficie

de malla fangosa. Luego de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplicaron pelos von Frey, previamente calibrados, perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales, con suficiente fuerza para producir un leve movimiento del pelo contra la superficie plantar, en orden ascendente comenzando por el pelo de 0,1 g. Las pruebas continúan hasta

5 determinarse el pelo de menor fuerza que produzca un movimiento rápido de la pata o hasta alcanzar la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se usa porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal del animal y sirve para prevenir el levantamiento completo de la extremidad debido al uso de pelos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo.

10 Los umbrales térmicos nociceptivos de los animales se evaluaron usando el test de Hargreaves. Luego de la medición de los umbrales táctiles, a los animales se les introdujo en un recinto de plexiglass colocado sobre una plataforma elevada de vidrio con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio estaba termostáticamente controlada a una temperatura aproximada de 24 a 26 °C para todas las corridas de prueba. Se permitió a los animales que se

15 acomodaran durante 10 minutos luego de su entrada al recinto hasta que cesara toda actividad exploratoria. Se usó el medidor de analgesia Model 226 Plantar/ Tail Stimulator Analgesia Meter (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz irradiante de calor desde debajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todas las corridas de prueba, la intensidad en reposo y la intensidad activa de la fuente de calor se fijó en 1 y 55 respectivamente,

20 y se usó un tiempo de corte de 20 segundos para evitar daño a los tejidos.

Se comparó el (*S*)-enantiómero con el correspondiente (*R*)-enantiómero y la mezcla racémica (el compuesto de la fórmula (I)) en este modelo CCI usando aplicación tópica de la droga, tal como se describe para el modelo CFA (ver FIG. 3). Cada compuesto de prueba se administró como un ungüento contentivo de 2% (p/v). Consistentemente con las actividades

25 diferentes de estos dos enantiómeros inhibidores de canales de sodio regulados por voltaje, sólo el (*S*)-enantiómero de la invención revirtió respuestas al dolor mientras que el (*R*)-enantiómero no tuvo ningún aumento significativo respecto a la línea base. Tanto el (*S*)-enantiómero como la

- 000064

mezcla racémica muestran un aumento porcentual similar respecto a la línea base lo cual tiende a sugerir que el (*S*)-enantiómero es responsable por el efecto analgésico.

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Ensayo de Arritmia inducida por Aconitina

5 La actividad antiarrítmica de los compuestos de la invención se demuestra mediante la siguiente prueba. Se provoca arritmia mediante la administración intravenosa de aconitina (2,0 µg/Kg) disuelta en solución salina fisiológica. Compuestos de prueba de la invención se administran intravenosamente 5 minutos después de la administración de la aconitina. La evaluación de la actividad antiarrítmica se realiza midiendo el tiempo que va desde la
10 administración de la aconitina hasta la ocurrencia de extrasístoles (ES) y el tiempo entre la administración de aconitina hasta la ocurrencia de taquicardia ventricular (VT).

En ratas bajo anestesia con isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), se realiza una traqueotomía haciendo primero una incisión en el área del cuello, luego aislando la traquea para hacer una incisión de 2mm por donde se inserta en la traquea un tubo traqueal de 2 cm de tal manera que la
15 abertura del tubo queda posicionada justo sobre la boca. El tubo se asegura con suturas y se acopla a un ventilador por el tiempo que dure el experimento.

Seguidamente se hacen incisiones de 2,5 cm en las áreas femorales y usando una sonda roma de disección se aíslan los vasos femorales. Se introducen cánulas en ambas venas femorales, una para mantener la anestesia con pentobarbital (0,02-0,05 mL) y la otra para
20 infusión e inyección de la droga y el vehículo. Se introduce una cánula en la arteria femoral con el catéter de gel a presión sanguínea del transmisor.

Las conexiones del ECG se acoplan a los músculos del tórax en la posición de conexión II (superior derecha/por encima del corazón, la punta blanca; inferior izquierda/debajo del corazón, la punta roja). Las puntas se aseguran con suturas.

25 Todas las áreas quirúrgicas se cubren con gasa húmeda con solución salina al 0,9%. Se suple esta solución salina (1-1,5 mL a 0,9%) para humedecer las áreas post-cirugía. El ECG del animal y su ventilación se dejan para que se equilibren por al menos 30 minutos.

000005

La arritmia se induce con una infusión de aconidina a 2 $\mu\text{g/Kg/min}$ durante 5 minutos. Durante este tiempo se registra el ECG y observa continuamente.

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Ensayo de arritmia inducida por isquemia

5 Se han usado modelos de roedores para arritmias ventriculares, tanto en versión aguda cardíaca como en paradigmas de prevención, para probar terapias potenciales para arritmias auriculares y ventriculares en humanos. La isquemia cardíaca conducente a infartos del miocardio es una causa común de morbilidad y mortalidad. La habilidad de un compuesto de prevenir la taquicardia y fibrilación ventriculares inducidas por isquemia es un modelo aceptado para
10 determinar la eficacia de un compuesto en una situación clínica de taquicardia y fibrilación ventriculares.

Primero se induce anestesia con pentobarbital (i.p.) y se mantiene mediante una infusión intravenosa única. A las ratas SD machos se les introduce una cánula en la traquea para darle ventilación artificial con aire de la habitación en un volumen por golpe de 10 mL/Kg, 60
15 golpes/minuto. La arteria femoral derecha y vena se arman con cánula usando tubo PE50 para registrar la presión arterial de la sangre (MAP) y la administración intravenosa de compuestos, respectivamente.

Se abre el pecho entre las costillas 4 y 5 para crear una abertura tal que permita ver el corazón. Cada rata es colocada en una plataforma ranurada y se acoplan retenedores metálicos a
20 la caja torácica para abrir la cavidad del pecho. Se usa una aguja de suturar para penetrar al ventrículo justo por debajo del atrio levantado y se la saca en diagonal hacia debajo de manera que se pueda obtener una de la zona de oclusión (OZ, en inglés) de >30% y >50%. El punto de salida está ~ 0,5 cm debajo de donde la aorta conecta con el ventrículo izquierdo. La sutura se atiranta de manera que un lazo suelto (*loose loop*) se forme alrededor de una rama de la arteria.
25 Entonces se cierra el pecho del animal dejando que el extremo del ocluidor sea accesible desde el exterior del pecho.

Se colocan electrodos en la posición de conexión II (aurícula derecha al ápice) para las

000066

mediciones del ECG, como sigue: un electrodo se introduce en la pata delantera derecha y el otro en la pata trasera derecha.

La temperatura corporal, la presión arterial media (MAO, *en inglés*), el ECG y el latido cardíaco se registran de manera constante durante todo el experimento. Una vez que los parámetros críticos se han estabilizado, se hace un registro de 1-2 minutos para establecer los valores base. Se inicia la infusión de un compuesto de la invención o de la sustancia de control una vez que los valores base se han establecido. Luego de una infusión de 5 minutos de compuesto o control, se hala la sutura fuertemente para ligar la LCA y generar una isquemia en el ventrículo izquierdo. Se registran los parámetros críticos de manera continua durante 20 minutos luego de ligar la vía, a menos que la MAP alcance el nivel crítico de 20-30 mm Hg por al menos 3 minutos, en cuyo caso se detiene el registro porque el animal sería declarado muerto y sería sacrificado. Se califica la habilidad de los compuestos de la invención para prevenir arritmias y mantener valores casi normales de MAP y HR (latido cardíaco) y se compara con el control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

En comparación con la mezcla racémica, es decir, el compuesto de la fórmula (I), el (*S*)-enantiómero, sustancialmente libre de (*R*)-enantiómero, tiene un mejor perfil de solubilidad en una variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables. Así, el (*S*)-enantiómero puede formularse en un menor número de unidades de dosis que la mezcla racémica. Esta propiedad facilita dosificar a los pacientes a un nivel superior de ser necesario para conseguir eficacia. Ejemplos de la diferencia en solubilidad se muestran en la Tabla 5 a continuación:

. 000067

TABLA 5

Excipiente	Compuesto de la fórmula (I) (mezcla racémica))	(S)-enantiómero
Labrasol®	72,5 mg/mL	231 mg/mL
Propilenglicol	2,7 mg/mL	9.8 mg/mL
PEG 400	< 50 mg/mL	> 55 mg/mL
Capryol® 90	18,1 mg/mL	96 mg/mL
Tween® 80	64 mg/mL	> 123 mg/mL
Etanol	10,0 mg/mL	36.4 mg/mL
Labrasol®/PEG 400 60/40	70,4 mg/mL	182 mg/mL
Labrasol®/Capryol®90 60/40	44,4 mg/mL	191 mg/mL
Labrasol®/Transcutol® 60/40	74,2 mg/mL	186 mg/mL

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

5 Ensayo in vivo para el tratamiento del prurito

La histamina produce prurito (picazón) en humanos. De acuerdo con esto, este ensayo evalúa la eficacia del (S)-enantiómero de la invención administrado tópica y oralmente sobre el prurito inducido por histamina en ratones machos ICR.

Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de prueba, incluyendo un grupo sin
10 tratamiento, un grupo tratado con una composición tópica con un 8% (p/v) de (S)-enantiómero, y un grupo tratado con una composición farmacéutica oral de 50mg/Kg de (S)-enantiómero. Un día antes de la prueba se rasuraron las regiones escapulares de los animales con tijeras de barbero. El día de la prueba los animales se habituaron durante 60 minutos en la cámara de pruebas compuesta de un tubo plástico transparente colocado verticalmente sobre una superficie plana.
15 Después del período de acostumbramiento, los animales fueron retirados del tubo plástico, puestos en restricción e inyectados con histamina en la región escapular rasurada. Las inyecciones se hicieron intradérmicamente en la piel en volúmenes pequeños de inyección (10 µL) usando una jeringa Hamilton. Las soluciones inyectadas consistieron de histamina disuelta en solución salina en una concentración de 100 µg/10 µL (or 10 mg/mL). A cada ratón se le

000068

inyectaron 10 µg de la solución. Inmediatamente luego de las inyecciones. Los animales fueron devueltos a las cámaras de prueba y observados por un total de 50 minutos mediante cámaras colocadas sobre las cámaras de prueba. Las cámaras estaban conectadas a una computadora en la cual se creaban, guardaban y analizaban archivos digitales.

5 Se calificó el número de ataques de picazón durante 40 minutos. Se definió como “ataque de picazón” el acto de levantar la pata trasera y usarla para rascar la región escapular, y luego regresarla al suelo. Alternativamente, si en lugar de colocar la pata trasera en el suelo el ratón se lamía la pata, entonces eso también se contaba como un ataque de picazón.

En el grupo no tratado, los animales (n=7) fueron habituados en la cámara de prueba
10 durante 60 minutos antes de inyectársele la histamina. Para evaluar el (S)-enantiómero tópico en el prurito inducido por histamina, unos animales (n=16/grupo) fueron habituados en la cámara de prueba durante 30 minutos, seguidos por la aplicación en la región rasurada de la espalda de 50 mg de (S)-enantiómero tópico al 6% (p/v) o de un vehículo. Los animales fueron regresados a la cámara de pruebas para otros 30 minutos de acostumbramiento
15 antes de inyectárseles la histamina. Para evaluar el (S)-enantiómero oral se dosificaron animales (n=8/grupo) mediante un gavaje oral con 50 mg/Kg del (S)-enantiómero o de un vehículo, seguido de un período de 60 minutos de acostumbramiento antes de la inyección de histamina.

Los datos se analizaron usando el software de análisis estadístico GraphPad Prism 5 y para un análisis univariable (*univariate*) se usó un test-t no apareado. Los resultados se expresan
20 como la media ± SEM. Los valores que alcanzaron un nivel de significación de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La inyección de histamina en la piel le causó picazón esporádica a los animales en ataques que duraron 1-2 segundos. En el grupo no tratado, los ataques de picazón comenzaron
25 inmediatamente después de la inyección y duraron, más o menos, 40 minutos a partir de ese momento (ver FIG. 4). El grupo tratado con el (S)-enantiómero tópico al 8% (p/v) mostró un prurito significativamente reducido (ver FIG. 5). Los animales tratados solamente con el vehículo

- 000069

tuvieron un número total de ataques de picazón de $134,3 \pm 13,31$ ($n=16$) mientras que los ratones tratados con el (*S*)-enantiómero tópico tuvieron $89,00 \pm 10,51$ ($n=16$) ataques de picazón. La diferencia entre estos grupos fue estadísticamente significativa con un valor *p* de 0,0122. El grupo tratado con 50 mg/Kg de (*S*)-enantiómero oral similarmente mostró un prurito significativamente reducido (ver FIG. 6). Los animales tratados sólo con el vehículo tuvieron un total de $42,88 \pm 6,667$ ($n=8$) ataques de picazón, mientras que los ratones tratados con el (*S*)-enantiómero tuvieron $17,25 \pm 6,310$ ($n=8$) ataques de picazón. La diferencia entre los grupos tratados oralmente también fue estadísticamente significativa con un valor de *p* de 0,0144. Los resultados demostraron que el (*S*)-enantiómero administrado oral y tópicamente redujo el prurito.

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

Prueba clínica en humanos para el tratamiento de eritromelalgia primaria/hereditaria (IEM)

La Eritromelalgia Primaria/Hereditaria (IEM, *en inglés*) es una rara condición dolorosa hereditaria. La causa subyacente de la IEM puede ser una o más mutaciones de ganancia de función (*gain-of-function*) en el canal de sodio regulado por voltaje $Na_v1.7$, el cual se ha demostrado que es inhibido por el (*S*)-enantiómero de la invención.

Los pacientes humanos con IEM tienen episodios recurrentes de intenso dolor quemante asociado con enrojecimiento y calentamiento de manos y pies, pero eventualmente el dolor se hace constante. El dolor se calma enfriando pero ha sido largamente resistente a la intervención farmacológica. Sin embargo, hay reportes de bloqueadores de canales de sodio regulados por voltaje que muestran alivio de moderado a sobresaliente para esta condición.

Una prueba clínica para determinar la eficacia del (*S*)-enantiómero de la invención en mejorar o aliviar la IEM puede diseñarse para que sea un estudio de tres períodos, doble-ciego, de dosis múltiple y entrecruzamiento cromosómico (*cross-over*) para minimizar la tasa de abandonos de los participantes, y tomará en consideración que los pacientes inscritos sólo estarán disponibles para un estudio de 10 días. Cada paciente inscrito en el estudio servirá como su propio control, al recibir el placebo y los 400 mg del (*S*)-enantiómero de la invención dos veces al día en un modo de entrecruzamiento cromosómico (*cross-over*).

000070

EJEMPLO BIOLÓGICO 9

Prueba clínica en humanos para el tratamiento del dolor dental

El propósito de esta prueba clínica fue comparar la seguridad y eficacia (al comienzo, duración del alivio, y eficacia general) de una dosis única de 500 mg del (S)-enantiómero versus una dosis de un placebo para aliviar dolor luego de la extracción de un tercer molar.

Se inscribieron sesenta y un sujetos en el estudio. La edad media de los sujetos fue de 20,4 años y todos machos. La mayoría de los sujetos eran caucásicos (95,1%).

La severidad y el alivio del dolor se midió usando una Escala de Calificación Numérica de Intensidad de Dolor de 11 puntos (graduada desde 0= cero dolor en absoluto hasta 10= peor dolor imaginable) (PINRS, *en inglés*) y una Escala de Alivio Categórico del Dolor de 5 puntos (REL, *en inglés*). Los sujetos pasaron la prueba PINRS después de la cirugía pero antes de la administración del (S)-enantiómero de la invención. Se derivaron variables de eficacia de las calificaciones REL y PINRS, incluyendo alivio total de dolor (TOTPAR, *en inglés*), diferencia en intensidad de dolor (PID, *en inglés*) y diferencia de intensidad de dolor sumada (SPID, *en inglés*). Se evaluaron en los puntos temporales a las 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración del (S)-enantiómero de la invención.

Sin embargo, los puntos finales primarios y todos los secundarios mostraron una tendencia consistente con una clara separación entre el (S)-enantiómero y el placebo. Estos resultados sugieren que el (S)-enantiómero tiene propiedades analgésicas pero no se obtuvo una significancia estadística del placebo debido a dos razones: (1) una relativamente alta respuesta al placebo, y (2) el lento arranque de la acción del (S)-enantiómero. El modelo dental utilizado está diseñado para y se ajusta mejor a la evaluación de drogas de rápido arranque como la clase de agentes antiinflamatorios NSAID. Resultó evidente de este estudio que el (S)-enantiómero de la invención no tiene una actividad de arranque rápido como el NSAID. Sin embargo, el alivio del dolor que mostraron aquellos sujetos que recibieron el (S)-enantiómero fue mayor en comparación con los sujetos que sólo recibieron el placebo, lo suficiente como para que la eficacia en la población total mostrara una señal analgésica consistente en todos los puntos

finales evaluados.

EJEMPLO BIOLÓGICO 10

Pruebas clínicas en humanos de la Seguridad del (S)-enantiómero de la Invención

Esta prueba clínica fue la Fase 1, aleatoria, doble ciega, controlada por placebo, de un estudio en sujetos sanos para evaluar la seguridad y la farmacocinética de un ungüento aplicado tópicamente contentivo del (S)-enantiómero de la invención.

El ungüento con (S)-enantiómero se aplicó diariamente durante 21 días consecutivos para determinar la toxicidad/irritancia local del (S)-enantiómero. También se evaluaron la farmacocinética y niveles locales de droga. Se evaluaron la exposición sistémica al (S)-enantiómero después de aplicaciones tópicas y la irritación local después de múltiples dosis del ungüento con (S)-enantiómero. Cada sujeto recibió 5 tratamientos en 21 días consecutivos: (S)-enantiómero como ungüento con 4% y 8% (p/p) (1 x 100 µL; Tratamientos A and B, respectivamente), placebo en ungüento (Tratamiento C), solución salina al 0,9% (1 x 100 µL; control negativo; Tratamiento D), y una solución de sodio lauril sulfato al 0,1% (SLS, *en inglés*) (1 x 100 µL; control positivo; tratamiento E). Los tratamientos fueron aplicados en dos sitios diferentes en la parte alta de la espalda de cada sujeto en sitio cerrado (5 tratamientos) y en sitio parcialmente cerrado (los tres primeros tratamientos). La localización para cada tratamiento en cada sitio (Tratamientos A, B, C, D, y E en sitio cerrado y tratamientos A, B, y C en sitio parcialmente cerrado) fue aleatoria (*randomised*). Los sujetos fueron confinados en las instalaciones de las investigaciones clínicas desde aproximadamente 18 horas antes de la primera dosis el Día 1 hasta aproximadamente 8 horas después de la segunda dosis (Día 2). Los sujetos regresaron cada día durante 19 días continuos (Días 3 al 21) para las dosis y procedimientos de estudio.

No se reportaron Eventos Adversos Serios (SAE, *en inglés*) o muertes. Todos los Eventos Adversos (AE, *en inglés*) fueron de severidad menor o moderada, estando la mayoría de los AE relacionados con reacciones locales de la piel debidos a la cinta adhesiva usada para cerrar los vendajes. Todos los sujetos reaccionaron al control positivo. El control positivo se detuvo en

000072

todos los sujetos el Día 4 luego de quejas por excesivas molestias planteadas por los sujetos. Las calificaciones por irritación de la piel fueron bajas para todos los tratamientos administrados (la mayor calificación fue de 3 en una escala del 0-7) lo que indicó que el ungüento de (*S*)-enantiómero fue bien tolerado localmente. No se vio ninguna diferencia entre las calificaciones acumulativas de irritación por el (*S*)-enantiómero al 4% (p/p), el (*S*)-enantiómero al 8% (p/p), los ungüentos placebo y el control negativo (solución salina al 0,9%). Las señales de irritación se habían resuelto completamente para el Día 28 (7 días después de la última dosis) en la mayoría de los sujetos.

Las trazas del electrocardiograma no mostraron cambios clínicos significativos en el pulso, estado de reposo quiescente, o intervalos QT_c de los sujetos, ni ningún cambio clínico significativo en relación con la línea de base en los signos vitales de los sujetos, exámenes físicos o evaluaciones de laboratorio. La exposición sistémica al (*S*)-enantiómero fue descartable, dado que las concentraciones de (*S*)-enantiómero en plasma estuvieron por debajo del límite de cuantificación (LLOQ) (0,1 ng/mL o 100 pg/mL) en la mayoría de las muestras (489 de 546 = ~90%). El nivel más alto observado de (*S*)-enantiómero en un sujeto durante el período de dosificación (Día 22) fue de 994 pg/mL. Basados en la irritación local mínima y el perfil de seguridad favorable, junto con la baja exposición sistémica del (*S*)-enantiómero, se concluyó que el (*S*)-enantiómero de la invención fue bien tolerado y seguro como analgésico tópico.

EJEMPLO BIOLÓGICO 11

Pruebas clínicas en humanos para el tratamiento de la neuralgia post-herpética

La Neuralgia Post-Herpética (PHN, *en inglés*) es un modelo bien establecido y bien reconocido para el estudio de dolor neuropático. Más aún, el PHN muestra una fuerte evidencia de eficacia por bloqueadores de canales de sodio. El siguiente estudio representa un estudio aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, de dos tratamientos, de entrecruzamiento cromosómico (*cross-over*) de dos periodos, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, eficacia primaria y exposición sistémica al (*S*)-enantiómero de la invención administrado tópicamente a pacientes con PHN. Los objetivos primarios son (a) comparar la seguridad y eficacia de un

000073

ungüento que contiene el (S)-enantiómero con las de un placebo, en el alivio de dolor en pacientes con PHN, y (b) evaluar la extensión de la exposición sistémica del (S)-enantiómero luego de la aplicación tópica del (S)-enantiómero a pacientes con PHN. Los tratamientos consistirán del ungüento de (S)-enantiómero al 8% (p/p) y el correspondiente ungüento placebo.

5 El estudio incluirá los siguientes cuatro períodos:

1. Un período inicial de filtrado y lavado (hasta 3 semanas);
2. Un período monociego y con placebo (1 semana);
3. Un período de tratamiento de entrecruzamiento cromosómico (*cross-over*) que
consistirá en 2 períodos de tratamiento cada uno de 3 semanas separadas por 2
10 semanas de corridas de lavado/monociego (un total de 8 semanas); y
4. Un período de seguimiento de seguridad (2 semanas).

* * * * *

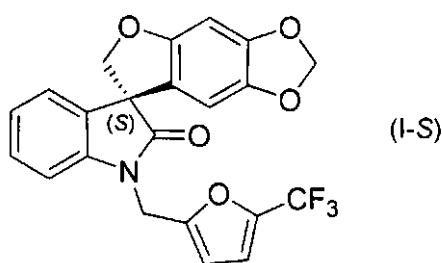
Todas las patentes US, las publicaciones de solicitudes de patentes US, la solicitudes de patentes, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras, y publicaciones que no sean
15 patentes, referidas en esta memoria por la presente se incorporan enteramente como referencia.

Aunque la invención precedente se ha descrito en cierto detalle para facilitar su comprensión, resultará evidente que algunos cambios y modificaciones pueden ser realizadas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. En consecuencia, las presentaciones descritas deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe ser limitada a los
20 detalles aquí divulgados, sino que puede ser modificada dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones anexas.

000074

LO QUE SE REIVINDICA ES

1. El (*S*)-enantiómero de 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-uno, que tiene la siguiente fórmula (I-S):



o un solvato o prodroga del mismo que sea aceptable farmacéuticamente.

2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el (*S*)-enantiómero de la Reivindicación 1, o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en un mamífero, seleccionada de un grupo consistente de dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades psiquiátricas, enfermedades y ataques neurológicos, y combinaciones de las mismas, siendo que el método comprende la administración al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del (*S*)-enantiómero de la Reivindicación 1, o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de la Reivindicación 3, donde dicha enfermedad o condición se selecciona del grupo que conforman el dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, dolor por quimioterapia, dolor por trauma, dolor

000075

quirúrgico, dolor por labor de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, cefalea crónica, cefalea migrañosa, cefalea sinusal, cefalea por tensión, dolor fantasma de extremidad, lesión de nervio periférico, y combinaciones de las mismas.

5. El método de la Reivindicación 3, donde la enfermedad o condición mencionada se selecciona del grupo que consiste de dolor de cualquier naturaleza y origen, dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome de irritación intestinal, enfermedad de Crohns, dolor asociado con esclerosis múltiple (MS, *en inglés*), esclerosis amiotrófica lateral (ALS, *en inglés*), hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis, distonía paroxísmica, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades de los canales de sodio relacionadas con toxinas, eritemalgia hereditaria, eritromelalgia primaria, dolor rectal hereditario, Desorden de Dolor Paroxísmico Episódico, cáncer, epilepsia, paros tónicos parciales y generales, síndrome de pierna intranquila, arritmias, fibromialgias, neuroprotección bajo condiciones isquémicas causadas por un ataque o trauma neural, taquiarritmias, fibrilación atrial, y fibrilación ventricular.

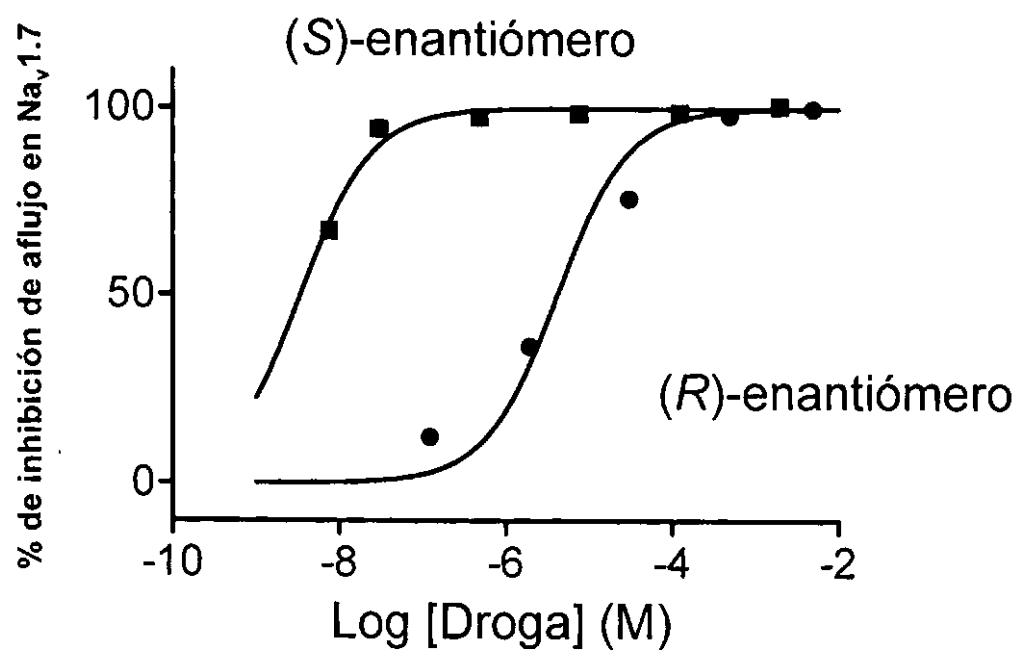
6. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en un mamífero mediante la inhibición de flujo de iones a través de un canal de sodio regulado por voltaje en el mamífero, siendo que el método comprende administrar al mamífero necesitado de una cantidad terapéuticamente efectiva del (*S*)-enantiómero de la Reivindicación 1, o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

000076

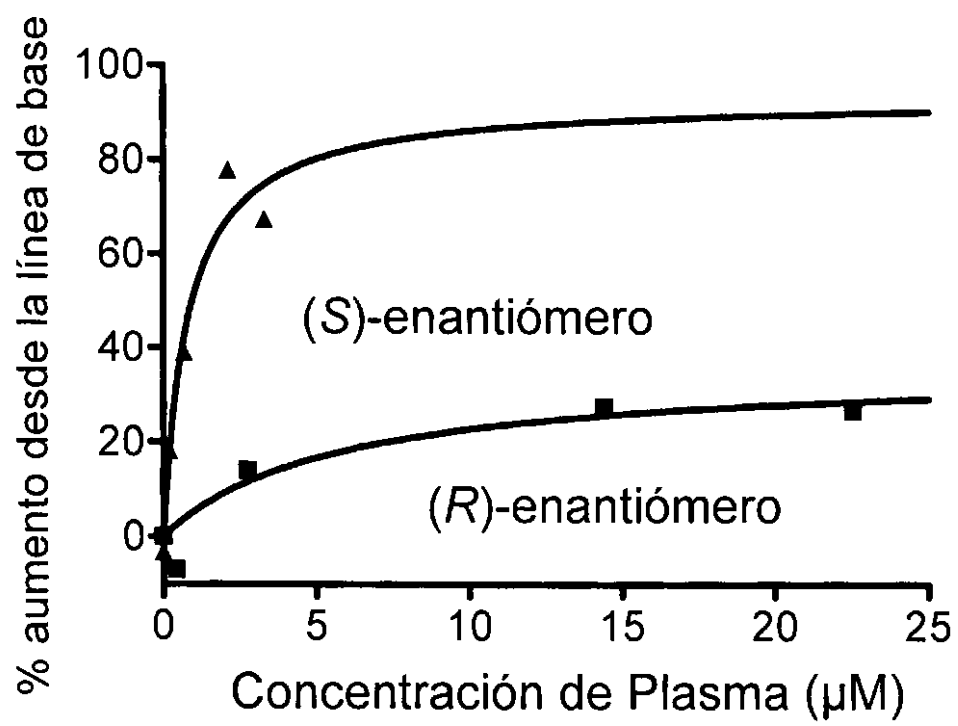
7. Un método para disminuir el flujo de iones a través de un canal de sodio regulado por voltaje en una célula en un mamífero, siendo que el método comprende contactar la célula con el (*S*)-enantiómero de la Reivindicación 1, o un solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El uso del (*S*)-enantiómero de la Reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición que se mejora o alivia mediante la inhibición de un canal de sodio regulado por voltaje en un mamífero.

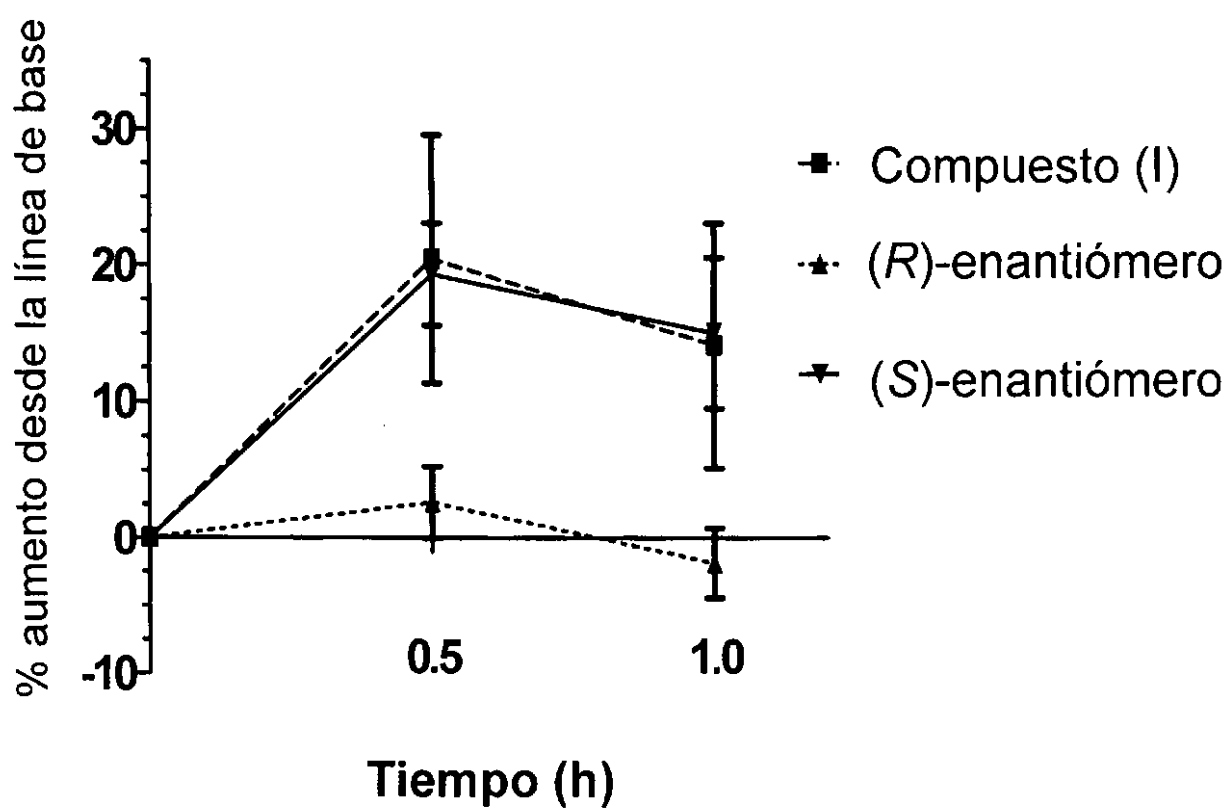
Bloque Estereoselectivo de Aflujo de Guanidinio en hNA_v1.7



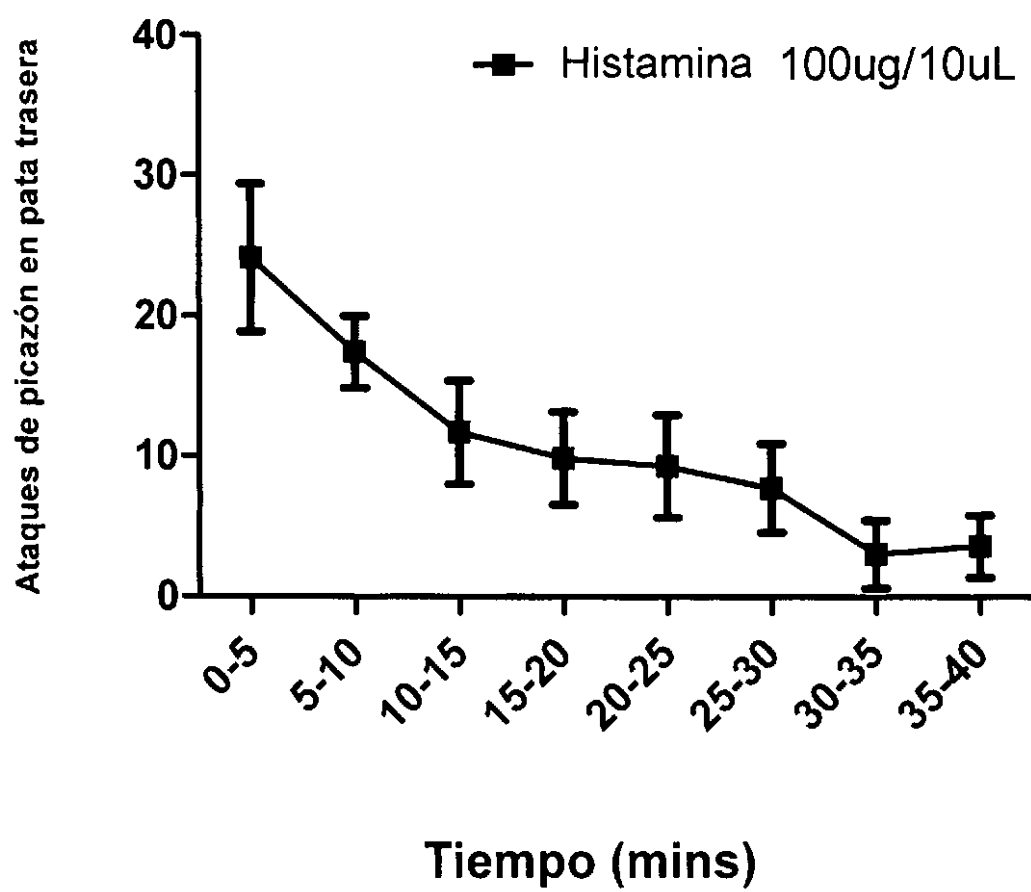
000078



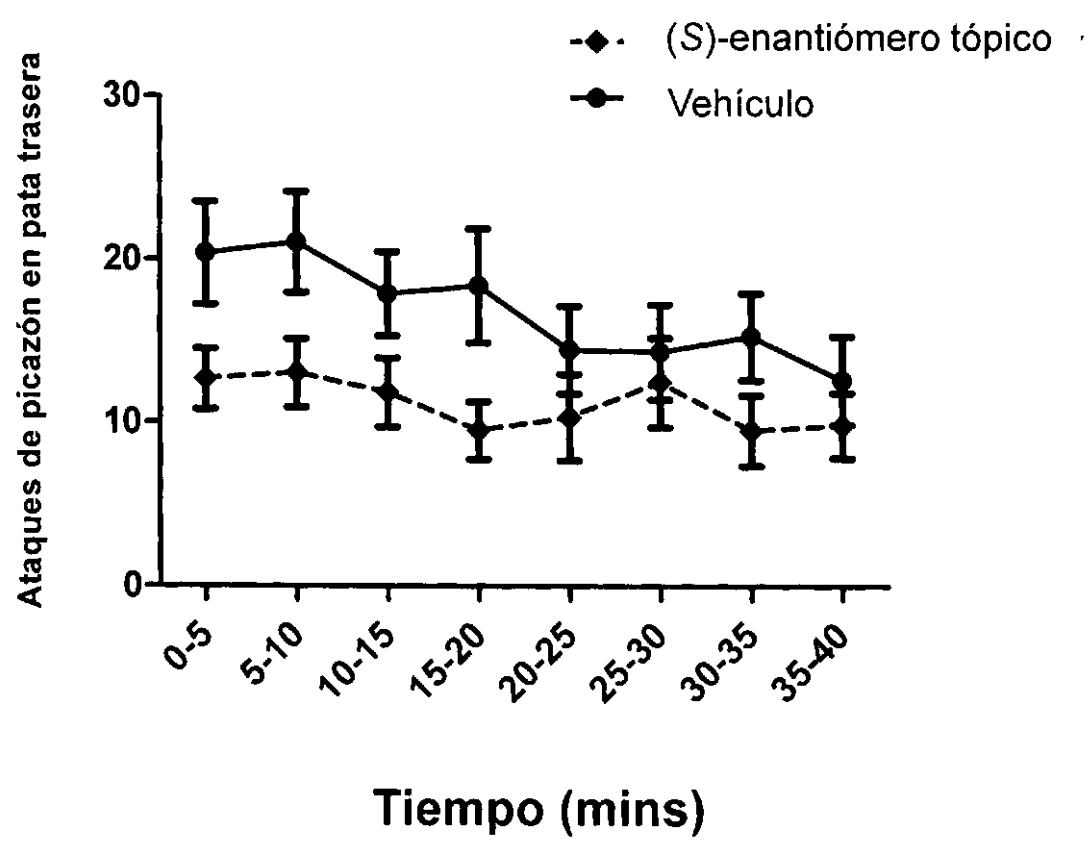
000079



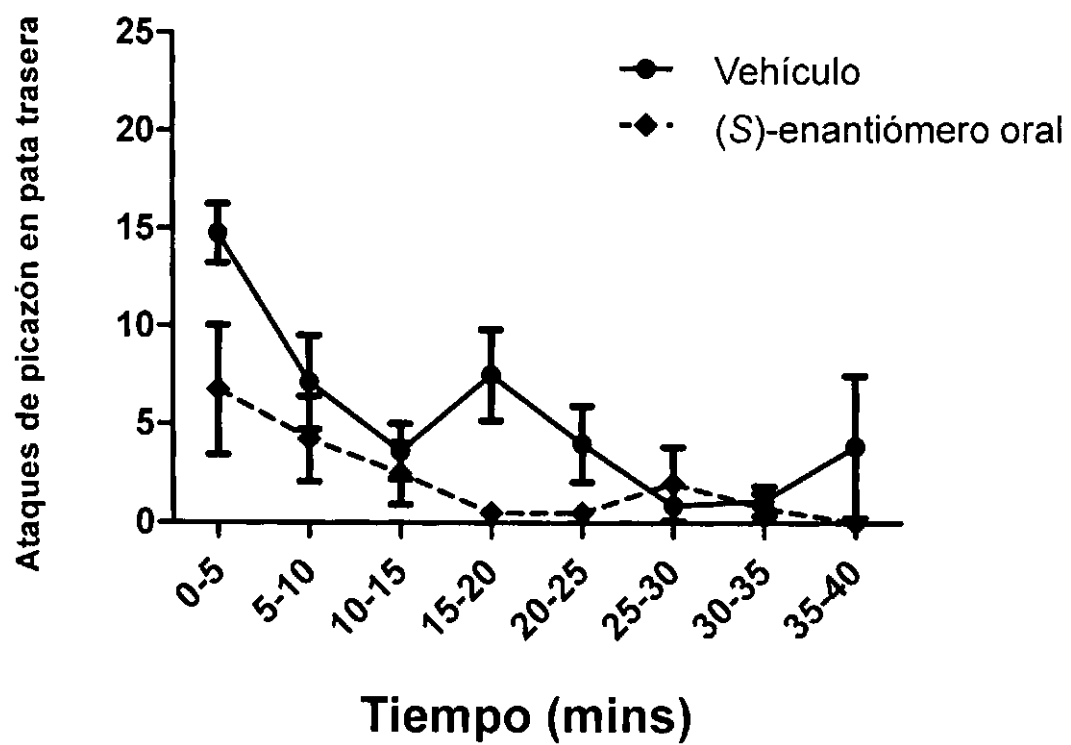
. 000080



. 000081



000082



000083

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/002708 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 491/22 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040187

(22) International Filing Date:
28 June 2010 (28.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/221,424 29 June 2009 (29.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): XENON
PHARMACEUTICALS INC. [CA/CA]; 3650 Gilmore
Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAFEEV,
Mikhail [CA/CA]; 1403 4788 Hazel Street, Burnaby,
British Columbia V5H 4V9 (CA). FU, Jianmin [US/CA];
3170 Quintette Crescent, Coquitlam, British Columbia
V3E 3B6 (CA). CADIEUX, Jean-Jacques [CA/CA]; #7
5090 East Hastings Street, Burnaby, British Columbia
V5B 1P6 (CA).

(74) Agents: ROTH, Carol J. et al.; Seed Intellectual Proper-
ty Law Group PLLC, Suite 5400, 701 Fifth Avenue, Seat-
tle, Washington 98104-7064 (US).

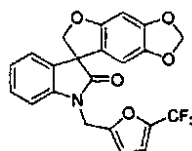
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ENANTIOMERS OF SPIRO-OXINDOLE COMPOUNDS AND THEIR USES AS THERAPEUTIC AGENTS



(I)

000084

(57) Abstract: This invention is directed to the (S)-enantiomer of the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable solvate or prodrug thereof. This (S)-enantiomer is useful for the treatment of diseases or conditions, such as pain, which are ameliorated or alleviated by the modulation of voltage-gated sodium channels.

WO 2011/002708 A1



No. 11-168005- -00000-0000

Fecha: 2011-12-06 15:05:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐