ON

’ p.

suPRNEN0ElA DL INDUS1R Y COMRCO

m w No, 07-104239-..000620000
2 -Os e1347 220 NUCRACO4

FASENACIONALI
176

FORMULARIO UNICO DE CORI I,vtJO1HCACI6NES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

Corrección de error material IXI Modificación a una solicitud

2) Nombre: XENON IDENTIFICACION
SOLICITANTE PHARMACEUTICALS INC. C.C. El NIT: 1-1

3)
REPRESENTANTE
0 APODERADO

Direcciôn: 3650 Gilmore Way,

Burnaby, British Columbia V5G CE. 0 OTRO 4W8, Canada
Nacionalidad o Domicilio:
Burnaby, British Columbia,
Canada

r de Constitución: Canada

TelØfono:
E. Mail:

Fax:

Nombre: DILIA MARIA
RODRIGUEZ D’ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogota D.C.

N(JMERO

IDENTIFICACION

C.C. EXI NIT: 0

C.E. 0 OTRO 0
ITelØfono: 6181088 Fax:

6350824 NUMERO: 41.654.882
E. Mail: TP 20824 CSJ
jjfocIarkemodet.com.co ___

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 07104239

5) DESCRIPCION DE LA CORRECCION 0 MODIFICACION SOLICITADA:

Se presenta descripción y capItulo reivindicatorlo que reemplaza el inicialmente presentado.

6) Comprobante de pago No. 07-96347 de Nov. 26, 2007

7) Anexos:
E1 Comprobante de la tasa
C3 Poderes, si fuere el caso
O Certificado de Existencia y RepresentaciOn legal, cuando el solicitante sea persona Juridica

8)
Nombre:DILIA RODRIGUEZ D’ALEMAN

OEM

C.C.:41.654.882 TP:2c124

I

- - T :L1J -! TS - ’-AT1L £d_ ’A-Ic-,

DL (NDUSf1A Y

No, O71 04239. 000620000
2L2 NULCRLACFON

17

MV1 - QV

CUET P3 FEUf.F’GO

r- A4’J ’rr’- v ’r rrH ctc’HrI’r -’;- rrlr,flf ’ci -icr - -’i 7 ’. "-c’r-c
cccrL LHJI c-’J DnJ4c:jr_c UVSI’) -J’JI.Ji Wi

H -r cc = ci H ci ci I itJ

LT RE MIT ITICC CU4C-EPTO TTL EPT2

r-iMtTf ci 1Hi.AI TVSIi 4") Mrc’ i r-,’-’1’cccrrc’cr, C -fluijcu,:IJflLuiJci IIUcII Afl IInHQ LLIcH-] =JkIrc=Lr=Q
TOTPI

’rit.i, cjpcçkc,c. f cc;cc)4)IPHU iQj4, ILIVI_H iii 144JL4L ILL I

REFNSE

c Lr-III)c ci rcA’) ct LTr H- LII cAIcH ii, Lc,rc’ci -iL IL/A ILHI 11.1:

90

(70

COMPUESTOS ESPIROHETEROCICLICOS Y SUS USOS COMO AGENTES TERAPEUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos espiroheterociclicos. En particular, esta invendón se refiere a compuestos espiroheterocicUcos que son bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son Utiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por los canales de sodio, como por ejemplo el dolor, asi como otras enfermedades y condiciones asociadas con la mediaciOn de los canales de sodio.
ANTECEDENTES DE LA INVENC ION

Los canales del sodio activos por el voltaje, las proteinas transmembrana que inician los potenciales de acciOn en cØlulas nerviosas, musculares y otras cØlulas excitables elØctricamente, son un componente necesario de las sensaciones, emociones, pensamientos y movimientos normales (Catterall, W.A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990). Estos canales consisten en una subunidad alfa altarnente procesada de aproximadamente 260 kDa que estÆasociada con subunidades beta auxiUares. La subunidad alfa formadora del poro es suficiente para la expresión luncional, pero la cinØtica y la dependencia del voltaje que tiene la activaciOn del canal son modificadas por las subunidades beta (Goldin et al., Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368). Cada subunidad alfa contiene cuatro domnios homologos, I a IV, cada uno con seis segmentos transmembrana predichos. La subunidad alfa del canal del sodio, formadora del poro conductor del ion y que contiene los sensores de voltaje que regulan la conducciOn del ion sodio tiene una masa molecular

7

relativa de 260.000. El registro electrofisiológico, la purificaciOn bioquimica y la c)onación molecular permitieron identificar diez subunidades atfa y cuatro subunidades beta diferentes en el canal del sodio (Yu, F.H., et a)., Sd. STKE (2004), 253; and Yu, F.H., et al., Neurosci. (2003), 20:7577-85).
Las caracteristicas sobresalientes de los canales del sodio incluyen su rÆpidaactivación e inactivación cuando se despolariza el voltaje a travØs de la
membrana plasmâtica de una cØlula excitable (activaciôn dependiente del
voltaje), y la conducciOn eficiente y selectiva de iones sodio a travØs de los
poros conductores intrinsecos en la estructura de la proteina (Sato, C., et al.,
Nature (2001), 409:1047-1051). Con potenciales de membrana negativos 0
hiperpolarizados, los canales del sodio estân cerrados. DespuØs de la

S despolarizaciOn de la membrana, los canales del sodio se abren rÆpidamentey

luego se inactivan. Los canales conducen corrientes solamente en su estado
abierto y, una vez inactivados, antes de poder volver a abrirse deben retornar al
estado de reposo, favorecido por la hiperpolarización de la membrane, Los
diferentes subtipos de canales del sodio varlan en cuanto a los valores de
voltaje con los que se activa e inactivan, y tambiØn en cuanto a sus cinØticas de
activaciOn e inactivaciOn.
La familia de proteinas de los canales de sodio se ha estudiado ampliamente y se ha demostrado su participaciOn en una cantidad de funciones vitales del cuerpo. La investigación en este campo ha logrado identificar variantes de las subunidades alfa que resultan en cambios importantes en la función y actividades de los canales, 10 que finalmente puede conducir a condiciones fisiopatolOgicas importantes. Coherentemente con su función, esta familia de proteinas se considera un blanco importante para)as

intervenciones terapØuticas. Nav1.1 y Nav1.2 tienen una elevada expresiOn en el cerebro (Raymond, C.K., et at., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la funciôn normal del mismo. En los seres humanos, las mutaciones en Navi.1 y Navi.2 resultan en estados epilØpticos severos y en algunos casos declinación mental (Rhodes, T.H., et at., Proc. Nati. Acad. Sd. USA (2004),101(30):11147-52; Kamiya, K., et at., J. Biol. Chem. (2004),
24(11):2690-8; Pereira, S., et at., Neurology (2004), 63(1):191-2). Asi es coma
ambos canales han sido considerados coma blancos validados para el
tratamiento de la epitepsia (vØase la Publicación de Patente PCT No. WO
01/38564).
Navl.3 se expresa profusamente en todo el cuerpo (Raymond, O.K., et

S at., op. cit.). Se ha demostrado que se incrementa en neuronas sensitivas del

asta dorsal de ratas despuØs de una lesiOn del sistema nervioso (Hams, B.D.,
et at., J. Neurosc. (2003), 23(26):8881-92). Muchos expertos en este campo
han considerado at Nav1.3 coma un blanco posible para la terapØutica del dolor
(Lai, J., et at., Curr. Opin, Neurobiol. (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., et at.,
J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., et at., Novart/s Found Symp.
(2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54).
La expresiOn del Nav1.4 estÆ limitada esencialmente at mUsculo (Raymond, O.K., et at., op. cit.). Las mutaciones en este gen han demostrado tener profundos efectos sobre la funciOn muscular, incluyendo la parªlisis, (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70). Par to tanto, este canal se puede considerar un btanco para el tratamiento de la contractilidad muscular anormat, de los espasmos a de la parªlisis.
El canal del sodio cardiaco, Navl.5, se expresa principalmente en los

4

ventriculos y auriculas del corazôn (Raymond, O.K., et al., op. ciL), y se lo puede encontrar en el nôdulo sinusal, el nOdulo ventricular y, posiblemente, en las cØlulas de Purkinje. La rapida elevaciOn del potencial de acciOn cardiaco y la rØpida conducción del impulso a travØs del tejido cardiaco se debe a la apertura del Navl.5. Por esta razOn, el Navl.5 ocupa un lugar central en la genesis de arritmias cardiacas. Las mutaciones en el Nav1.5 humano resultan en mUltiples sindromes arritmicos, incluyendo, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), sindrome de Brugada (OS), un defecto de la conducciOn cardiaca hereditario, sindrome de muerte sUbita nocturna inesperada (SUNDS) y sindrome de muerte sUbita del lactante (SIDS) (Liu, H. et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173.-9). La terapia con bloqueadores del canal del sodio se ha usado ampliamente en el tratamiento de arritmias cardiacas. La primera droga antiarritmica, la quinidina, descubierta en 1914, estÆ clasificada como bloqueadora del canal del sodio.
Nav1.6 codifica un canal del sodio activado por el voltaje abundante, ampliamente distribuido, que se encuentra en todo el sistema nervioso central y perifØrico, agrupados en los nodos de Ranvier de los axones neuronales (Caldwell, J.H., et al., Proc. Nat!. Acad. Sd. USA (2000), 97(10): 5616-20). Si bien no se han detectado mutaciones en humanos, se considera que el Na1.6 desempena un papel en la manifestaciOn de sintomas asociados con la esclerosis mUltiple, y se puede considerar un blanco para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., et al., Proc. Nat!. Acad. Sd. USA (2004), 101(21):8168-73).
Na1.7 se clonô por primera vez de una linea celular de feocromocitoma PC12 (Toledo-.Aral, J. J., et al., Proc. NatI.Acad. Sc!. USA (1997), 94:1527-

1532) Su presencia en altos niveles en los conos de crecimiento de pequeæo diâmetro de neuronas sugirió que podria desempeæar un papel en la transmisiOn de la información nociceptiva. Si bien esta idea fue discutida por expertos en el campo, ya que el Nav1.7 se expresa tambiØn en cAlulas neuroendócrinas asociadas con el sistema autónomo (Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90) y por lo tanto se to ha relacionado en procesos autónmos. El papel implicito en funciones autOnomas fue demostrado con la generación de mutantes nulos de Navl.7; la deleción del Nav1.7 en todas las neuronas sensitivas y simpÆticas resultó en un fenotipo tetal perinatal (Nassar, et al., Proc. Nat!. Acad. Sd. USA (2004), 101(34):12706-11.). En cambio, con la deleciOn de la expresiôn del Nav1.7 en un subconjunto de neuronas sensitivas que son predominantemente nociceptivas, se demostrO un papel en los mecanismos del dolor (Nassar, et al., op. cit.). El hallazgo de que en dos condiciones hereditarias humanas, la eritermalgia primaria y el dolor rectal familiar, se mostrO el mapeo al Na1.7, representa otro respaldo a la actividad de los bloqueantes Nav1.7 en un subconjunto de neuronas (Yang, Y., et al., J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4).
La expresiOn del Na1.8 estâ restringida esencialmente al DRG (Raymond, C.K., et al., op. cit.). No se han identificado mutaciones humanas para el Navl.8. Sin embargo, ratones con mutante nulo Nav1,8 fueron viables, fØrtiles y en apariencia normales. Una pronunciada analgesia ante estimubos con noxas mecªnicas, pequenos deficits en la termorrecepciÆn de noxas y el retardo de la hiperalgesia inflamatoria sugirieron a los investigadores que el N8v1.8 tiene un importante papel en la seæalizaciOn deldolor (Akopian, A. N,, et al., Nat. Neurosci. (1999), 2(6): 541-8). El bloqueo de este canal està

6

ampliamente aceptado como potencial tratamiento d& dolor (Lai, J, et at,, op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M., et at., op. cit.). La PublicaciOn de Solicitud de Patente POT No. W003/037274A2 describe pirazol-amidas y sulfonamidas para el tratamiento de condiciones del sistema nervioso central y periferico, particularmente el dolor y el dolor crónico, por medio del bloqueo de los canales del sodio asociados con el comienzo o la recurrencia de las condiciones seæaladas. La PublicaciOn de Solicitud de Patente PCT No. W0031037890A2 describe piperidinas para el tratamiento de condiciones del sistema nervioso central y perifØrico, particularmente el dolor y el dolor crónico, por medio del bloqueo de los canales del sodio asociados con el comienzo o la recurrencia de las condiciones seæaladas. Los compuestos, composiciones y mØtodos de estas invenciones son de particular USC para el tratamiento del dolor neuropªtico o inflamatorio mediante la inhibiciOn del flujo iônico a travØs de un canal que incluye una subunidad PN3 (Navl.8).
El canal del sodio Navl.9 perifØrico, insensible a la tetrodotoxina, descripto por Dib-Hajj, S.D., et at. (see Dib-Hajj, S.D., et at., Proc. Nat/. Acad. Sd. USA (1998), 95(15):8963-8). Se ha demostrado que et Nav1.9 estÆ en la base de la despolarizaciOn y excitaciOn evocada por neurotrofina (BDNF) y es el Unico miembro de la superfamilia de canales del sodio activados por el voltaje que se ha demostrado esta mediado por ligando (Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908):687-93). El limitado patrOn de expresiôn que tiene este canal lo ha convertido en un blanco candidato para el tratamiento del dolor (Lai, J, et at., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M. et al., op. cit.).
El NaX tiene atribuida la funciOn de canal del sodio, pero no se ha

7

demostrado que estØ activado por el voltaje. AdemÆs de su expresiOn en pulmón, corazOn, ganglios de las raices dorsales y cØlulas de Schwann del sistema nervioso perifØrico, el NaX se encuentra en neuronas y cØlulas ependimarias en limitadas areas del SNC, particularmente on los Organos cwcunventriculares, que estÆn involucrados en la homeostasis liquida del organismo (Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51). Los ratones con NaX nulo exhibieron ingesta anormal de solución sauna hipertOnica bajo condiciones de depleción de agua y de depleción de sal. Estos hallazgos sugieren que el NaX juega un importante papel en la detecciOn central del nivel de sodio en los liquidos del organismo y en la regulación de la conducta de ingesta de sal. Su patron de expresión y funcionamento sugiere que puede ser un blanco para el tratamiento de la fibrosis quistica y de otras enfermedades relacionadas con la regulaciOn de la sal.
Estudios realizados con el bloqueador del canal del sodio tetrodotoxina (TTX), usado para reducir la actividad neuronal en determinadas recjiones del cerebro, indican su uso potencial en el tratamiento de la adicciOn. EstImulos apareados con la droga despiertan ansia de la droga y recaidas en adictos y conducta de büsqueda de la droga en ratas. La integridad funcional de la amigdala basolateral (BLA) es necesaria para reconsolidar la conducta de bUsqueda de cocaina despertada por estimulos condicionados para Is cocaina, pero no por la cocaina en si. La BLA desempeæa un papel similar en la reconsolidación de Ia conducta de büsqueda de heroina. La inactivaciOn de la BLA inducida por TTX en un modebo de rata con condicionamiento y cebada con heroina Ilevô a Is reconsolidaciOn de la conducta extinguida de büsqueda de heroina (Fuchs, R.A. and See, R -E., Psychopharmacology (2002)

I 60(4):425-33).
Esta famiUa de proteinas estrechamente relacionadas han sido reconocidas hace tiempo como blancos para las investgaciones terapØuticas. Los canales del sodio son el blanco de diversos conjuntos de agentes farmacolOgicos. Estos agentes incluyen neurotoxinas, antiarritmicos, anticonvulsivantes y anestØsicos locales (Clare, J.J., et al., Drug Discovery Today (2000) 5:506-520). Todos los agentes farmacolOgicos actuales que actüan sobre los canales del sodio tienen sitios receptores en las subunidades alfa. Se identificaron por lo menos seis sitios receptores distintos para neurotoxinas y un sitio receptor para anestØsicos locales y drogas relacionadas (CestŁle, S.et al., Biochimie (2000), Vol. 82, pp. 883-892).
La pequena molØcula de los bloqueadores del canal del sodio o los anestØsicos locales y las drogas antepilØpticas y antiarritmicas relacionadas interactUan con sitios receptores superpuestos ubicados en la cavidad interna del poro del canal del sodio (Catterall, W.A., Neuron (2000), 26:13-25). Residuos aminoªcidos en los segmentos S6 de por lo menos ties de los cuatro
dominios, contribuyen a este complejo sitio receptor de droga, donde el
segmento IVS6 tiene el papel predominante. Estas regiones estªn altamente
conservadas, por 10 que la mayorIa de los bloqueadores del canal del sodio
conocidos hasta hoy interactUan con similar potencia con todos los subtipos de
canales. Sin embargo, fue posible producir bloqueadores del canal del sodio

10 con selectividad terapØutica y con una ventana terapŁutica suficiente para el
tratamiento de la epilepsia (p. ej., lamotrignina, fenitoina y carbamazepina) y de
ciertas arritmias cardlacas (p. ej., lignocalna, tocainida y mexiletina). Sin
embargo, la potencia y el indice terapAutico de estos bloqueadores no son

1)

ó ptimos y han limitado la utilidad de estos compuestos en una variedad de areas terapØuticas para las que resultaria ideal un bloqueador del canal del sodlo.

Manelo del dolor agudo v crónico
La terapia farmacológica es el pilar del manejo del dolor agudo y crónico
en todos los grupos de edades, incluyendo neonatos, lactantes y niæos. La American Pain Society clasifica las drogas para el dolor en tres grandes categorias: 1) analgØsicos no opiÆceos - acetaminofeno - y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs), incluyendo los salicilatos (p, ej., aspirina), 2) analgØsicos opiªceos y 3) coanalgØsicos.
Los analgØsicos no opiâceos, como el acetaminofeno y los NSAIDs, son
ü tiles para el dolor agudo y crónico provocado por variedad de causas, incluyendo cirugia, traumatismos, artritis y cancer. Los NSAIDs estàn indicados para el dolor que incluye inflamaciôn, ya que el acetaminofeno carece de actividad antiinflamatoria. Los opiÆceos tambiØn carecen de actividad antiinflamatoria. Todos los NSAIDs inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), inhibiendo asi la sintesis de prostaglandiria y reduciendo la respuesta dolorosa inflamatoria. Existen por lo menos dos isoformas de la COX, COX-1 y COX-2. Los inhibidores comunes no selectivos de Ia COX incluyen ibuprofeno y naproxeno. La inhibiciOn de la COX-1, que se encuentra en plaquetas, tracto GI, riæonesy en la mayor parte del resto de los tejidos humanos, se considera asociada con efectos adversos, coma la hemorragia gastrointestinal. El desarrollo de NSAIDs selectivos para la COX-2, coma Celecoxib, Valdecoxib y Rofecoxib, presenta los beneficios de los NSAIDs no selectivos con perfiles reducidos de efectos adversos en intestino y riæOn. No obstante, la evidencia

10

actual sugiere que el usa crOnico de ciertos inhibidores setectivos de la COX-2 puede resultar en aumento del nesgo de accidente cerebrovascular.
La American Pain Society recomienda iniciar el usa de analgØsicos opiÆceossabre la base de una historia del dolor y un examen fisico que inctuya la evaluaciôn sistemªtica del dolor. En razón del extenso perth de efectos adversos asociados al usa de opiÆceos, la terapia debe incluir un diagnOstico, un plan de tratamiento interdisciplinario integral y un adecuado control permanente del paciente. Se recomienda ademÆs que en el manejo del dolor agudo y del dolor por cancer que no responde a no opiªceos solamente, los opiÆceos sean adyuntivos de no opiªceos. Los analgØsicos opiÆceos actUan como agonistas de receptores especificos de los tipos mu y kappa en el sistema nervioso central y perifØrico. De acuerdo con el opiÆceo y su formulación o su via de administraciÆn, puede teneracciOn corta a prolongada. Todos los analgØsicos opiªceos conllevan un riesgo de causar depresiôn respiratoria, insuficiencia hepªtica, adicciOn y dependencia, par lo que no son ideales para el manejo del dolor a largo plazo o crónico.
Hay una serie de otras clases de drogas que pueden aumentar los efectos de los opiÆceos o de los NSAIDs, que tienen actividad analgØsica independiente en determinadas situaciones a que contrarrestan los efectos secundarios de los analgØsicos. lndependientemente de cuÆl de Astas sea la acciOn de la droga, se denominan colectivamente ’coanalgesicos". Los antidepresivos triciclicos, las drogas antiepilØpticas, los anestØsicos locales, los glucocorticoides, los relajantes del mOsculo estriado, los agentes antiespasmódicos, los antihistaminicos, las benzodiacepinas, la cafeina, los agentes t6picos (p. ej., capsaicina), la dextroanfetamina y las fenotiazinas se

"?w

usan en la cUnica como terapias adyuvantes o en forma individual para el tratamiento del dolor. En particular, las drogas antiepilØpticas han disfrutado de cierto Øxito en el tratamiento de condiciones dolorosas. Por ejemplo, la gabapentina, cuyo blanco terapØutico no estª confirmado, estÆ indicada parael dolor neuropÆtico. Otros ensayos cflnicos estàn tratando de establecer que el dolor neuropÆticoCentral puede responder a bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de los canales del calclo, del sodio y/o del NMDA (N metil-IJ-aspartato). EstÆn actualmente en etapa de desarrollo agentes bloqueadores de baja afinidad del canal NMDA para el tratamiento del dolor neuropÆtico. La literatura ofrece sustancial evidencia electrofisiológica preclinica en apoyo del uso de antagonistas del NMDA en el tratamiento del dolor neuropÆtico. Esta clase de agentes tambiØn pueden encontrar uso en el control del dolor despuØs de que aparece la tolerancia a los analgØsicos opiÆceos, particularmente en pacientes con cancer.
Los analgØsicos sistØmicos, como los NSAIDs y los opiÆceos, deben distinguirse de los agentes terapØuticos que tienen utilidad Unicamente como analgØsicos/anestesicos locales. AnalgØsicos locales bien conocidos, como la lidocaina y la xilocaina, son bloqueadores no selectivos de canales iónicos que pueden resultar fatales si se los administra en forma sistØmica. Se puede encontrar una buena descripción de los bloqueadores no selectivos del canal del sodio en Madge, D. et al., J. Med. Chem. (2001), 44(2):115-37.
Se conocen varios moduladores del canal del sodio que se usan como
anti convulsivantes o antidepresivos, como la carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y el riluzol, todos los cuales tienen como blanco canales del sodio en el cerebro sensibles a la tetradotoxina (TTX-S). Dichos agentes TTX-S

A

12

sufren de efectos secundarios Umitantes de la dosis, incluyendo mareos, ataxia y somnolencia, pnncipalmente por la acciôn sobre los canales TTX-S en el

cerebro.

Papel de los canales del sodio en el dolor
Los canales del sodio desempeæan una variedad de funciones en el mantenimiento de estados normales y patolôgicos, incluyendo el ya reconocido papel que los canales del sodio dependientes del voltaje tienen en la generaciôn de actividad neuronal anormal y en el dolor neuropAtico o patolOgico (Chung, J.M. et al). La lesiOn de nervios penfØricos consecuente a traumatismos o enfermedades puede resultar en cambios do la actividad de los canales del sodio y el desarrollo de actividad aferente anormal, incluyendo descargas ectOpicas provenientes de los aferentes axotomizados y la actividad espontªnea do nociceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir hpersensibiUdad duradera anormal ante estimulos normalmente inocuos, la alodinia. Ejemplos de dolor neuropÆtico incluyen, sin Iimitaciôn, neuralgia post-herpØtica, neuralgia del trigØmino, neuropatia diabØtica, lumbalgia crOnica, dolor del miembro fantasma y el dolor resultante de cancer y quimioterapia, dolor pØlvico crOnico, sindrome doloroso regional complejo y neuralgias relacionadas.
Se ha logrado cierto Łxito en el tratamiento de los sintomas de dolor neuropÆticousando medicaciones, como la gabapentina y, mÆsrecientemente, a pregabalina, como tratamientos do primera linea y a corto plazo. Sin embargo, la farmacoterapia del dolor neuropâtico generalmente tuvo un Øxito limitado, con escasa respuesta a drogas comUnmente usadas para reducir el dolor, como los NSAIDS y los opiÆceos. Por consiguiente, subsiste una

13

importante necesidad de explorar modalidades novedosas de tratamiento. Queda un limitado nUmero de bloqueadores del canal del sodio potentes
y eficaces y con un minima de reacciones adversas en la clinica, Existe tambiØn una necesidad mØdica no satisfecha de tratar el dolor neuropÆtico y otros estados patológicos asociados al canal del sodio en forma eficaz y sin efectos secundarios adversos. La presente invenciôn suministra compuestos, mØtodos de usa y composiciones que incluyen estos compuestos para satisfacer las necesidades criticas senaladas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención tiene coma objeto compuestos de espiroheterocIclicos que son Utiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o condiciones mediadas par los canales de sodio, tales como el dolor. Los compuestos de la presente invención tambiØn son Utiles para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones mediadas por los canales de sodio, incluyendo, sin carâcter limitativo condiciones del sistema nervioso central tal como epilepsia, ansiedad, depresiOn y enfermedad bipolar; trastomos cardiovasculares tal como arritmias, fibrilación atrial y fibrilaciôn ventricular; trastornos neuromusculares tal coma sindrome de la pierna inquieta, y parÆlisis muscular o tØtano; neuroprotecciOn contra los accidentes cerebros vasculares, traumatismo neurolOgico y esclerosis mUltiple; y canalopatlas tal como eritromialgia y sindrome de dolor rectal familiar.
Por Ia tanto, en un aspecto, la invenciOn provee compuestos de formula
(1)"

14

R1

1 N

donde:

3h

p es entre I y 4;
y k son cada uno en forma independiente 0, 1, 2 o 3;
Q es C(Rla)H, -0(0)-, -0-, -S-, -N(R5)-, -CF2-, -0(0)0-, -C(0)N(R5)- o
- N(R5)C(0)-;
es hidrôgeno 0 -OR5;

0es un anillo heteroarilo fusionado 0 Ufl anillo heterociclilo fusionado;
R1 es hidrogeno, aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, R’-OR5, -R’CN,
- R9-P(0)(OR5)2, o -R9-0-R9-0R5;
o Rl es araiquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
Rb es hidrOgeno, aquiIo, arilo o araquio; y
es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo,
heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo;

40 o y R7, junto con el nitrogeno al cual estÆnunidos, forman Un
heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para Rb.,,

15

R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o rnªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con
ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos
alquilo), heterociclilo a heteroarilo;
a R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R1))C(0)N(R1()R11 donde: cada R1° es hidrOgeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrogeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqutlo,
arilo, aralquilo, heterociclUo, heterociclilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrOgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
R1° y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
a R1 es heterociclilalquilo a heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo estÆopcionalmente sustituido con uno o ms
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;

2’

16

cada R2 se selecdona en forma independiente entre et grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo,
haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
- R"CN, -R6-NO2, R8-0R5, R8N(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,
R8-C(0)R4; -C(S)R4, C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, N(R5)S(0)nN(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(=N-CN)N(R4)R5,

donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada R2 puede estar opcionalmente
sustitudo con uno o mÆssusUtuyentes seleccionados entre el
grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo,
heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
- R"-OR5, R8N(R4)R5, S(0)mR4, R8C(0)R4; R8C(0)OR4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada
es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma
independiente 1 o 2;
o dos grupos P2 adyacentes, junto con el anillo heteroarilo fusionado o el anillo

17

heterociclilo fusionado al cual estÆndirectamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son coma se
ha descrito;

R3a, R3b, R3C y Rd se seleccionan en forma independiente entre sI entre ci grupo que consiste en hidrôgeno, aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi,
halo, haioaiquiio, haioalquenilo, haloalcoxi, cicloaiquiio, cicioalquilalquilo,
arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5,

S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,

0 -N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R"S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y

- N(N5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o R3a y R3b, a R3 y R3G, a RSC y R3d, junto con los âtomos de carbono del anillo a los que estân directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicioaiquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los
grupos R3a, R3, R3G a R3 restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 Se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno, aiquilo, alqueniio, aiquinilo, haloalquiio, aicoxiaiquilo, cicloaiquilo, cicloaiquiialquiio, arilo, araiquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambosunidos al mismo Ætomode nitrôgeno, entonces R4 y R5, junta con ci àtomo de nitrOgeno al cual estÆn unidos, pueden

18

formar un heterociclo o heteroarHo; y
cada R8 es un enlace threcto o una cadena aiquHeno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal a ramificada o una cadena alquinileno lineal a ramificada;
camo estereoisómeros, enantiOmeros, tautómeros de los mismos a mezclas de los mismos;
0 solvatos, prodrogas o sales aceptables para usa farmacØutico de los mismos. En otro aspecto, la invenciôn provee mOtodos para el tratamiento del
dolor en un mamifero, preferentemente un humano, donde los mØtodos comprenden administrar al mamifero que Jo necesite una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de la invención como se ha descrito.
En otro aspecto, la presente invenciôn provee un mØtodo para tratar a disminuir la gravedad de una enfermedad, estado clinico a trastorno donde la activiaciôn a la hiperactividad de uno o mªs de Na1,1, Na1 2, Nv1,3, Na1 4,
Nav15, Na1,6, Navl,7, Na1,8, a Navl,9 estâ involucrado en el estado de

enfermedad.

En otro aspecto, la invención provee mØtodos para tratar un rango de
enfermedades a estados cllnicos mediados por canales de sodio, por ejemplo,
dolor asociado con HIV, neuropatia indocida por el tratamiento del HIV,

10 neuralgia trigeminal, neuralgia postherpOtica, eudinia, sensibilidad al calor,
sarcoidosis, sindrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor
asociado con esclerosis mUltiple (MS), esclerosis lateral amiotrOfica (ALS),
neuropatia diabØtica, neuropatia perifØrica, atritis, artritis reumatoide,

19

osteoartritis, ateroscierosis, distonia paroxistica, sindromes miastØnicos, miotonia, hipertermia maligna, fibrosis quistica, seudoaldosteronismo, rabdomiôlisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con toxinas de los canales de sodio, eritermalgia familiar, eritermalgia primaria, dolor rectal familiar, cancer, epilepsia, convulsiones tônicas parciales y generalizadas, sindrome de la pierna inquieta, arritmias, fibromialgia neuroprotección bajo condiciones isquØmicas causadas por accidente cerebrovascu lar o traumatismo neurolOgico, taquiarritmias, fibrilación atrial y fibrilaciôn ventricular.
En otro aspecto, la invención provee mØtodos para tratar un rango de enfermedades o estados clinicos mediados por canales de sodio por medio de la inhibición del flujo de jones a travØs de un canal de sodio dependiente de voltaje en un mamifero, preferentemente un humano, donde los mØtodos comprenden administrar al mamIfero que 10 necesite una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de la invenciôn como se ha descrito.
En otro aspecto, Ia invenciôn provee composiciones farmacAuticas que comprenden los compuestos de la invenciôn, coma se ha descrito, y excipientes aceptables para usa farmacŁutico. Enuna realizaciOn, la presente invención hace referencia a una composición farmacØutica que comprende un compuesto de la invención en un vehiculo aceptable para uso farmacŁuticoy en una cantidad eficaz para tratar enfermedades o estados clmnicos relacionados con el dolor cuando se administra a un animal, preferentemente un mamIfero, con preferencia maxima un humano.
En otro aspecto, la invenciOn provee terapia farmacØutica en
combinaciOn con uno a mÆscompuestos adicionates de la invenciôn o una a

20

mÆsterapias aceptadas adicionales o coma cualquier combinaciOn de los mismos para aumentar Ia potencia de una terapia farmacológica existente o futura a para disminuir los efectos adversos asociados con la terapia aceptada. En una realización, la presente invención hace referenda a una composiciOn farmacØutica que combina compuestos de la presente invención con terapias establecidas o futuras para las indicaciones enumeradas en la invenciOn. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

O EF IN IC ION ES

Ciertos grupos qulmicos nombrados en la presente estªn precedidos por
una notaciOn abreviada que indica el nUmero total de ªtomos de carbono que se encontrarÆnen el grupo qulmico indicado. For ejemplo; C7-C12alquilo describe un grupo alquilo, coma se define mÆs adelante,con un total de entre 7 y 12 Ætomos decarbono, y C4-C12cicloalquilalquilo describe tin grupo cicloalquilalquilo, como se define mâs adelante, con tin total de entre 4 y 12
à tomos de carbono. El nUmero total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito. Por ejemplo, los siguientes tØrminos tienen el significado indicado: "C1-C10alquilo" hace referencia a tin radical alquilo como se define mÆs adelante que contiene entre uno y dIez Ætomosde carbono. El radical C-C10alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define mÆs adelante para los grupos alquilo.
° C2-C12alquinilo" hace referencia a un radical alquinilo como se define mÆsadelante que contiene entre dos y doce Ætomos de carbono. El radical C2-C12alquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se define mÆs

21

adelante para los grupos alquenilo.
UCCalcoxil hace referencia a un radical alcoxi como se define mAs adelante que contiene entre uno y doce Ætomosde carbono. La porciôn alquilo del radical C1-C12alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define mâs adelante para los grupos alquilo.
"C2-C12alcoxialquilo" hace referencia a un radical alcoxialquilo como se
define mÆs adelante quecontiene entre dos y doce àtomos de carbono. Cada
porción alquilo del radical C2-C12alcoxialquilo puede estar opcionalmente
sustituida como se define mªs adelante para los grupos alquilo. "C7-C12aralquilo" hace referencia a un grupo aralquilo como se define
mÆs adelante quecontiene entre siete y doce âtomos de carbono. La porción Iarilodel radical C7-C12aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe mÆs adelantepara los grupos arilo. La porción alquilo del radical
C7-C12aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define mÆs
adelante para los grupos alquilo.
C7-012aralquenilo’ hace referencia a un grupo aralquenilo como se
define mÆs adelanteque contiene entre siete y doce ªtomos de carbono. La
porción arilo del radical C7-C12aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe mÆsadelante para los grupos arilo. La porciOn alquenilo del radical C7-C12aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define mAs adelante para los grupos alquenilo.
C3-C12cicloalquilo" hace referencia a un radical cicloalquilo como se
define mÆs adelante con entre tresy doce Ætomosde carbono. El radical C3-C12cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define mÆs adelante para los grupos cicloalquilo.

22

"C4-C12ccloalquilalquilo" hace referencia a un radical cictoatquiialquilo como se define mªs adelante con entre cuatro y doce Ætomosde carbono. El radical C4-C12cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define mÆs adelantepara los grupos cicloalquilalquilo.
AdemÆsde lo ya mencionados, segün se los utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes tØrminos tienen el significado indicado:
"Amino" hace referenda al radical NH2.
"Ciano" hace referenda al radical -ON.
"Hidroxilo" hace referencia al radical -OH.
"Imino" hace referencia al sustituyente =NH.
"Nitro" hace referencia al radical -NO2.
"Oxo" hace referenda a! sustituyente =0.
"Tioxo" hace referenda al sustituyente =S.
"Trifluorometilo" hace referenda al radical -CF3.

"Alquilo" hace referencia a una cadena radical hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en Ætomosde carbono e hidrôgeno, que no contiene ninguna insaturaciôn, que contiene entre uno y doce Ætomos de carbono, preferentemente entre uno y ocho àtomos de carbono o entre uno y seis ªtomos de carbono, y que estA unido al resto de la molØcula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, npentilo, 1, 1 -dimetiletilo (t-butilo), 3-metllhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: aiquilo, alquenilo, halo, haloa!quenilo, ciano, nitro, arilo, cicloa!quilo,

23

heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanhlo, -OR", -OC(0)-R14, -N(R14)2,

- C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2, _N(R14)C(0)ORbb, -N(R14)C(0)R16,
- N(R14)S(0)R16 (donde t es entre I y 2), -S(0)OR" (donde t es entre 1 y 2),
- S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2)
donde cada R14 es en forma independiente hid rógeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquito, arilo (opcionalmente sustituido con uno o ms grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estª sustituido salvo que se indique to contrarlo.
"Alquenilo" hace referencia a una cadena radical hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en âtomos de carbono e hidrogeno, que contiene al menos un enlace doble, con entre dos y doce ªtomos de carbono, preferentemente entre uno y ocho Ætomos de carbono y que estª unido al resto de la molØcula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y sirnilares. Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: aiquilo, aiquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, auto, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR14, -OC(0)-R14, -N(R14)2, -C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2, -N(R14)C(0)0R16, -N(R14)C(0)R16, -N(R14)S(0)R16 (donde t es entre 1 y 2), -S(0)OR16 (donde t es entre 1 y 2), -S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -S(0)N(R14)2 (donde t es entre I y 2) donde cada R14 es en forma independiente hidrôgeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo,

24

cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆsgrupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquo; y cada as alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estª sustituido salvo que se indique lo contrario.
"Alquileno" o "cadena alquileno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molØcula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hid rogeno, que no contiene ninguna insaturaciOn y que contiene entre uno y doce Ætomosde carbono, P01 ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena alquileno estÆ unida alresto de la molecule a travØs de un enlace simple y al grupo radical a travØs de un enlace simple. Los puntos de uniOn de la cadena alquileno al resto de la molØcula y al grupo radical pueden encontrarse en un carbono o en dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena alquileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR14, OC(0)-R14,

- N(R14)2, -C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2, -N(R14)C(0)0R16, -N(R14)C(0)R16,

- N(R14)S(0)R16 (donde t es entre 1 y 2), -S(0)OR" (donde t es entre 1 y 2),
- S(0)1R16 (donde t es entre 0 y 2), y -S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2)
donde cada R14 es en forma independiente hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o

41’

25

heteroarilalqulo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloatqulalqulo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estÆ sustituido salvo que se indique lo contrario.
"Alquenileno" o "cadena alquenileno’ hace referenda a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molØcula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrOgeno, que contiene al menos un enlace doble y que contiene entre dos y doce Ætomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-buteniteno, y similares. La cadena alquenileno estÆ unidaal resto de la molØcula a travØs de un enlace simple y al grupo radical a travØs de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de union de la cadena alquenileno at resto de la molØcula y at grupo radical pueden encontrarse en un carbono 0 en dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique to contrario en la memoria descriptiva, una cadena alquenileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR14, -OC(0)-R14,

- N(R14)2, -C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2, -N(R14)C(0)0R16, -.N(R14)C(0)R16,

N(R14)S(Q)R16 (donde t es entre 1 y 2), -S(0)10R16 (donde t es entre I y 2),
- S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaritalquilo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquitalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o

26

heteroarilalquilo, y donde cada uno de los susttuyentes mencionados no estÆ sustituido salvo que se indique lo contrario.
"Alquinileno" a "cadena alquinileno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada dwalente lineal a ramificada que une el resto de la molØcula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrOgeno, que contiene al menos un enlace triple y que contiene entre dos y doce Ætomos de carbono, por ejemplo, propinileno, nbutinileno, y similares. La cadena alquinileno estÆ unida al resto de la molØcula a travØs de un enlace simple y al grupo radical a travØs de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de uniOn de la cadena alquinileno al resto de la molØcula y al grupo radical pueden encontrarse en un carbono a en dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR14, -OC(0)-R14,

- N(R14)2, -C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2, -N(R14)C(0)0R16, -N(R14)C(0)R16,

- N(R’4)S(Q)R16 (donde t es entre 1 y 2), -S(0)OR16 (donde t es entre 1 y 2),
- S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2)
donde cada R14 es en forma independiente hidrôgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o mªs grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo a heteroarilalquilo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estÆ sustituido salvo que se indique lo contrario.

27

’Alquinilo’ hace referenda a una cadena radical hid rocarbonada lineal o ramificada que consiste sotamente en Ætomos decarbono e hidrOgeno, que contiene al menos un enlace triple, que contiene entre dos y doce atomos de carbono, preferentemente entre uno y ocho Ætomosde carbono y que estÆ unido at resto de la molØcula por un enlace simple, por ejemplo, etinhlo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. Salvo que se especifique to contrarho en la memoria descripthva, un grupo atquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquUo, haloatquenilo, dana, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilatquhlo, heterociclilo, heterociclitatquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR14, -OC(0)-R14, -N(R14)2, -C(0)R14, -C(0)0R14, -C(0)N(R14)2,
- N(R14)C(0)0R16, -N(R14)C(0)R16, -N(R14)S(0)R16 (donde t es entre I y 2), -S(0)OR16 (donde t es entre 1 y 2), S(0)tRTh (donde t es entre 0 y 2), y
- S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma independiente hidrOgeno, alquilo, hatoatquilo, cicloalqui$o, cictoalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicUlalquilo, heteroarilo a heteroarilalquilo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cictoalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estª sustituido.
"C2-C12alquinilo" hace referenda a un radical aiquinito coma se ha
definido que contiene entre dos y doce ªtomos de carbono. El radical C2-C12alquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para los grupos alquenilo.
"Atcoxi" hace referencia a un radical de fórmuta OR donde es Ufl
radical alquilo coma se ha definido que contiene entre uno y doce Ætomosde

28

carbono. La porción alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido pars los radicales alquilo.
’C1-C12alcoxi’ hace referenda a un radical alcoxi como se ha definido
que contiene entre uno y doce ªtomos de carbono. La porciOn alquilo del radical C1-C12alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos alquilo.
"AlcoxialquUo" hace referenda a un radical de formula RaOR2 donde
cada Ra es en forma independiente un radical alquilo como se ha definido. El Ætomode oxIgeno puede estar unida a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada porciOn alquilo del radical alcoxialqui)o puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos alquilo. "C2-C12alcoxialquilo" hace referencia a un radical aicoxialquilo como se
ha definido que contiene entre dos y doce Ætomosde carbono. Cada porciOn alquilo del radical C2-C12alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida coma se ha definido para los grupos alquilo.
"Arilo" hace referencia a un sistema de anillos hidrocarbonados

monocIclico o multiciclico aromàtico que consiste solamente en hidrôgeno y carbono y que contiene entre 6 y 19 ªtomos de carbono, donde el sistema de anitlos puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, sin que esto constituya limitaciOn alguna, grupos coma par ejemplo fluorenilo, fenilo y naftilo. Salvo que se especifique lo contrarlo en la memoria descriptiva, el tØrmino "arilo" a el prefijo "ar-’ (como par ejemplo en "aralquilo") incluye los radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o mÆs sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenito, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo,

29

heteroarilaiquilo, -R15-0R14, -R15-OC(0)-R14, -R15-N(R14)2, -R15-C(0)R14,
- R15-C(0)0R14, -R1-C(0)N(R14)2, -R15-N(R14)C(0)0R16, -R15-N(R14)C(0)R16,

- R15-N(R14)S(0)R16 (donde t es entre 1 y 2), RS(0)tORlb (donde t es entre 1 y 2), -R15-S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -R15-S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma independiente hidrOgeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo; cada R15 es en forma independiente un enlace directo o un alquileno o cadena aiquenileno lineal o ramificada; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no està sustituido. "Araiquilo" hace referencia a un radical de fOrmula RaRb donde es un radical aiquilo como se ha definido y Rb es uno o mªs radicales arilo como se ha definido, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito.
C7-C12aralquilo hace referenda a un grupo araiquilo como se ha
definido que contiene entre siete y doce Ætomosde carbono. La porciOn arilo del radical C7-C12aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito con tin grupo arilo. La porción aiquilo del radical C7-C12aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos aiquilo. ’Ariloxi’ hace referenda a un radical de formula -ORb donde Rb es un
grupo arilo como se ha definido. La porciOn arilo del radical ariloxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido.
"Araiquenilo" hace referencia a un radical de fOrmula -RCRb donde R es
un radical aiquenilo como se ha definido y Rb es uno o mÆsradicales arilo como

30

Se ha definido, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito. La porciôn arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito con un grupo arilo. La porciôn alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos alquenilo,
"C7-C12aralquenilo" hace referencia a un grupo aralquenilo como se ha definido que contiene entre siete y doce Ætomosde carbono. La porciOn arilo del radical C7C12aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito con un grupo arilo, La porciOn alquenilo del radical C7-C12aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos alquenilo.
"Aralquiloxi’ hace referencia a un radical de fOrmula ORb donde Rb es
un grupo aralquilo como se ha definido. La porciOn aralquilo del radical aralquiloxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido. "Cicloalquilo" hace referencia a un radical hidrocarbonado monocIclico o policiclico no aromªtico estable que consiste solamente en Ætomos decarbono e hidrOgeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente, que contiene entre tres y quince ªtomos de carbono, preferentemente con entre tres y diez Ætomosde carbono, y que es saturado o insaturado y estâ unido al resto de la molØcula por un enlace simple. Los radicales monociclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policiclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo, y similares. Salvo que se especifique to contrario en la memoria descriptiva, el tØrmino "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquito que estÆnopcionalmente sustituldos con uno o

mÆssustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en aiquilo, alqueno, halo, haloalquUo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocichlalqui!o, heteroarilo, heteroarilaiquilo, R15-OR14, -R15-OC(0)-R14, -R15-N(R14)2,

- R15-C(0)R14, -R15-C(0)0R14, -R’5C(0)N(R14)2, -R"N(R14)C(0)OR16,

- R15-N(R14)C(0)R16, R15-N(R14)S(0)R16 (donde t es entre 1 y 2),
- R15-S(0)QR16 (donde t es entre 1 y 2), -R15-S(0)R1 (donde t es entre 0 y 2), y
- R15-S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma
independiente hdrOgeno, alqulo, hatoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicli)alquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo; cada R15 es en forma independiente un enlace directo o un alquileno o cadena atquenileno lineal o ramificada; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, auto, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estÆ sustituido.

"C3-C12cicl03lquilo" hace referenda a Ufl radical cicloalquilo como se ha definido con entre tres y doce âtomos de carbono. El radical C3-C12cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para los grupos cicloalquilo.
"Cicloalquilalquilo" hace referencia a un radical de formula -R2Rd donde
Ra es un radical aiquilo como se ha definido y R(es un radical cicloalquilo como se ha definido. El radical aiquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido,
’C4-C12cicloalquilalquilo’ hace referencia a un radical cicloalquilalquilo
como se ha definido con entre cuatro y doce Ætomosde carbono. El radical 04-

32

C12cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para los grupos ccloalquilalquilo.
"Halo" hace referencia a bromo, cloro, fluoro o iodo,
"Haloalquilo" hace referenda a un radical aiquilo, como se ha definido,
que estª sustituido con uno o mÆsradicales halo, como se ha definido, por ejemplo, trifluorometi)o, difluorometilo, triclorometilo, 2,2, 2-trifluoroeti lo,
1 -fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropi lo, 1 -bromometil-2-bromoetilo, y similares. La porciOn aiquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos aiquilo.
"Fusionado" hace referenda a cualquier estructura de anillos descrita en
la presente que estØ fusionada a una estructura de anillos existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier ªtomo de carbono en la estructura de anillos existente que pasa a formar parte del anillo heterociclilo fusionado o del anillo heteroarilo fusionado puede reemplazarse por un àtomo de nitrógeno. "Heterociclilo" o "heterociclilo ring" hace referencia a un anillo radical no aromÆtico deentre 3 y 18 miembros estable que consiste en entre dos y diecisiete Ætomos decarbono y entre uno y diez heteroÆtomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrôgeno, oxigeno y azufre. Salvo que Se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monociclico, biciclico, triciclico 0 tetracidlico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los Ætomos de nitrôgeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el Ætomo denitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser parcial o totalmente saturado.

33

Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, sin que esto constituya Iimitación alguna, dioxolanilo, tienhl[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2oxopirrolidiniIo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonhlo, pirrolidinhlo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y
1, 1 -dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, el tØrmino "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo como se han definido que estÆn opcionalmente sustituidoscon uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, aiquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

- R15-0R14, -R15-OC(0)-R14, -R15-N(R14)2, -R15-C(0)R14, -R15-C(0)0R14,

- R15-C(0)N(R14)2, -R15-N(R14)C(0)0R16, _R15_N(R14)C(0)Rlb,
- R15-N(R14)S(0)tR16 (donde t es entre I y 2), -R15-S(0)OR1 (donde t es entre 1
y 2), -R15-S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y -R15-S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma independiente hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo; cada R15 es en forma independiente un enlace directo 0 Ufl alquileno o cadena aiquenileno lineal o ramificada; y cada R16 es alquilo, aiquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquhlo, heterociclilo, heterociclhlalquilo, heteroarilo o heteroarilaiquilo, y donde cada uno de los sustituyentes mencionados no estª sustituido.

34

"Heterociclilalquilo" hace referenda a un radical de formula -RR, donde
R es un radical alquilo como se ha definido y Re es un heterociclilo o anillo radical heterociclilo como se ha definido, y Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el à tomo de nitrOgeno. La porciOn alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para los grupos alquilo. La porciOn heterociclilo del radical heterociclilaiquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para un grupo heterociclilo.
"Heteroarilo" o "anillo heteroarilo" hace referenda a un anillo radical
aromªtico de entre 5 y 18 miembros que consiste en entre tres y diecisiete Ætomosde carbono y entre uno y diez heteroªtomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrOgeno, oxiqeno y azufre. En el caso de esta invenciOn, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monociclico, biciclico, triciclico o tetraciclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los âtomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el Ætomo denitrOgeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, I,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxoliio, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-alpiridinhlo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanito, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo,

indohzinilo, isoxazolilo, naftUo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 1 -fenu-1 H-pirroUto, fenazinlo, fenotiazinilo, fenoxazinUo, ftalazinilo, pteridini}o, purinilo, pirrolo, pirazolilo, piridinhlo, pirazinito, pinmidinilo, pridazhnito, pirrolilo, qLnnazotinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuchidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroqunolinilo, tiazolilo, tiadiazotilo, triazotilo, tetrazohlo, triazinilo, y ttofenilo (es decir tienilo). Salvo que se especifique lo contrario en la memoria descriptbva, el tØrmino "heteroarilo" incluye heteroradicales arilo como se ha definido que estÆn opcionalmentesustituidos con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterochclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R15-0R14, R"-OC(0)-R14, -R15-N(R14)2,

- R15-C(0)R14, -R15-C(0)0R14, -R15-C(0)N(R14)2, -R15-N(R14)C(0)0R16,

- R15-N(R14)C(0)R16, -R15-N(R14)S(0)R16 (donde t es entre 1 y 2),
- R15-S(0)OR16 (donde t es entre 1 y 2), -R15-S(0)R16 (donde t es entre 0 y 2), y
- R15-S(0)N(R14)2 (donde t es entre 1 y 2) donde cada R14 es en forma
independiente hidrOgeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquhlo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o
heteroarilalquilo; cada R15 es en forma independiente un enlace directo o un
alquhleno o cadena atquenileno lineal o ramificada; y cada R16 es alquilo,
alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquito,

40 heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno
de los sustituyentes mencionados no estª sustituido,
"Heteroaritaiquilo" hace referencia a un radical de formula -RaRf donde
Ra es un radical alquilo como se ha definido y Rf es a heteroarilo o anillo

36

heteroarilo radical coma se ha definido. La pardon heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida coma se ha definido para un grupo heteroarilo. La porciôn alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida coma se ha definido para los grupos alquilo. "Heteroarilalquenhlo" hace referenda a un radical de fOrmula -RbRf donde
Rb es un radical alquenilo coma se ha definido y Rf es a heteroarilo a anillo heteroarilo radical como se ha definido. La porciOn heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida coma Se ha definido para un grupo heteroarilo. La porciOn alquenilo del radical heteroarhlalquenilo puede estar opcionalmente sustituida coma se ha definido para los grupos alquenilo.
"Trihaloalquilo" hace referencia a un radical alquilo, coma se ha definido,
que estÆ sustituhdo con tres radbcaleshalo, como se ha definido, por ejemplo, trifluorometilo. La porciOn alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida coma se ha definido para los grupos alquilo. "Trihaloalcoxi" hace referencia a un radical de formula -OR9 donde R9 es
un grupo trihaloalquilo coma se ha definido. La porción trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido para un grupo trihaloalquilo.
El tØrmino "analgesia" hace referencia a la ausencia de dolor en
respuesta a un estimulo que normalmente seria doloroso.
El tØrmino "alodinia" hace referencia a una condiciOn en la cual una
sensación normalmente inocua, tal coma la presiOn a un race ligero, es percibida como extremadamente dolorosa.
El tØrmino "prodrogas" indica compuestos que se puede convertir, baja

37

condiciones fisiolôgicas a par solvôlisis, en los compuestos biolôgicamente activos de la invenciOn. Par Ia tanto,el tØrmino "prodroga" hace referencia a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es aceptable para usa farmacØutico. Una prodroga puede ser inactiva cuando se la administra a un individuo que la necesita, pero se convierte viva en un compuesto activo de la invención. Las prodrogas habitualmente se transforman rªpidamente viva para dar el compuesto de origen de la invenci6n, por ejemplo, por hidrólisis en Ia sangre. El compuesto prodroga con frecuencia ofrece ventajas en cuanto a solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberaciOn retardada en el organismo de un mamifero (vAase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Una anlisis acerca de las prodrogas puede encontrarse en Higuchi, T., et at., "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 y Pergamon Press, 1987, los cuales son ambos incorporados en su totalidad a la presente a modo de referencia.
El tØrmino "prodroga" tambiØn implica que comprende cualesquier
vehiculos unidos de manera covalente, que liberan el compuesto activo de la
invenciOn in viva cuando dicha prodroga es administrada a un individuo
mamifero. Las prodrogas de un compuesto de la invención pueden prepararse
modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de

10 forma tal que las modificaciones se separan, ya sea por manipulación rutinaria
o in vivo, del compuesto de origen de Ia invenciOn. Las prodrogas comprenden
compuestos de la invención en los que un grupo hidroxi, amino o mercapto estÆ
unido a cuslquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto de la invenciOn

S)

38

es administrada al individuo mamifero, se separa para formar un grupo hdroxi libre, un grupo amino libre 0 Ufl grupo mercapto libre, respectivamente. Entre los ejemptos de prodrogas se incluyen, de manera no limitativa, derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol a derivados amida de grupos funcionales amino en los compuestos de la invenciOn y similares.
La presente invención asimismo comprende todos los compuestos
aceptables para USO farmacØutico de fOrmula (I) que estªn isotOpicamente
marcados por tener uno a mÆsâtomos reemplazados par un ªtomo que tiene
diferente masa atOmica a nUmero de masa. Los ejemplos de isOtopos que se
pueden incorporar en los compuestos de la invenciOn comprenden isOtopos de
hidrógeno, carbono, nitrOgeno, oxigeno, fOsforo, flüor, clara, y yodo, tales coma
0 2H, 3H, 11C, 13C, 140, 13N, 15N, 150 170 180 31P, 32P, 35S, 18F, 3601, 1231, 1251 respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrian ser Utiles para
ayudar en la determinación o mediciOn de la eficacia de los compuestos, al
caracterizar, por ejemplo, el sitio o modo de acciOn en los canales de sodio, a
Ia afinidad de uniOn a sitios de acciOn de importancia farmacologica en los
canales de sodio. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de formula (I),
par ejemplo, aquellos que incorporan un isOtopo radioactivo, son Utiles en los estudios de distribuciOn de droga y/o tejido substrato. Los isOtopos radloactivos tritio, es decir 3H, y carbono-14, es decir 140, son particularmente ütiles para este propOsito, en vista de su facilidad de incorporaciOn y de detecciOn.
La sustitución con isótapos mÆspesados tales como el deuterio, es decir
2H, puede conferir ciertas ventajas terapØuticas que resultan de una mayor estabilidad metabOlica, por ejemplo, mayor vida media in vivo a menores requerimientos de dosis, y por ella puede preferirsetos en ciertas

39

circunstancias.

La susttuciOn con isótopos emisores de positrones, tales coma 11C, 18F,
150 y 13N, puede ser ütil en estudios mediante Tomografia por EmisiOn de Positrones (Positron Emission Topography - PET) para examinar la ocupaciôn de los receptores del substrato. Los compuestos marcados isotOpicamente de fOrmula (I) se pueden preparar en general mediante tØcnicas convencionales
conocidas para los expertos en el arte o mediante procesos anÆlogosa los
descritos en los Ejemplos y Preparaciones como se indica mÆsadelante,
utilizando un reactivo marcado isotOpicamente apropiado en lugar del reactivo
no marcado empleado previamente.
La presente invenciOn tambiŁn comprendelos productos metabôhcos in Ivivade los compuestos revelados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidaciOn, reducciOn, hidrOlisis, amidaciOn, esterificaciOn y similares
del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimÆticos.
Par consiguente, la presente invenciOn comprende compuestos producidos
mediante un proceso que incluye poner en contacto un compuesto de la
invenciOn con un mamifero durante un periodo de tiempo suficiente para
producir un producto metabOlico del mismo. Dichos productos son en general identificados administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, un ratOn, un conejillo de indias, un mono o un humano, permitiendo que transcurra un tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo, y aislando sus productos de conversiOn de las muestras de orina, sangre u otras muestras biolOgicas.
Las expresiones ’compuesto estable" y estructura estable" indican qua
et compuesto as suficientemente robusto para sobrevivir su aislamiento hasta

4t

40

un grado de pureza Util a partir de una mezcla de reacciOn, y su formulaciôn en un agente terapØutico eficaz..
El tØrmino "mamifero’ comprende a los seres humanos y animales tanto domØsticos como de laboratorio y mascotas, (por ejemplo gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domØsticos como los animales salvajes y similares.
Los tØrminos "optativo" y "optativamente" significan que el evento o las
circunstancias que se describen a continuaciOn pueden o no ocurrir, y que la
descripción incluye instancias en las que dicho evento o circunstancia ocurre e
instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, la expresión ’arilo optativamente
sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido, y que la
40 descripcIOn comprende tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo no

sustituidos.

La expresiOn "vehiculo, diluyente o excipiente aceptables para uso
farmacØutico" comprende de manera no limitativa cualquier coadyuvante,
vehiculo, excipiente, deslizante, agente endulzante, diluyente, conservante,
colorante, saborizante, tensloactivo, agente humectante, agente dispersante,
agente de suspension, estabilizante, agente isotOnico, solvente o emulsificante que haya sido aprobado por Ia Food and Drug Administration de los Estados Unidos como aceptable para utilizarse con humanos o animales domØsticos. La expresiOn "sal aceptable para uso farmacØutico" comprende a las
sales de adiciOn Acida y bÆsica.
La expresiOn ’sal de adiciOn Æcidaaceptable para uso farmacØutico"
hace referenda a aquellas sales que retienen la eficacia biolOgica y las propiedades de las bases libres que no son indeseables desde el punto de

41

vista biolOgico o de otra manera, y que se forman con Æcidosinorgânicos tales como, de manera no limitativa, Æcido clorhidrico, Æcido bromhidrico, Æcido sulfUrico, ªcido nitrico, cido fosfOrico y similares, y ÆcidosorgÆnicos tales como, de manera no limitativa, âcido acØtico, âcido 2,2-dicloroacØtico, Æcido adipico, kido alginico, ªcido ascórbico, Æcidoaspªrtico, cido bencenosulfOnico, ªctdo benzoico Æcido 4-acetamidobenzoico, àcdo canfOrico, ªcido camfor-10-sulf6nico, ªcido cAprico âcido caproico, âcido caprilico àcido carbOnico, ªckio cinªmico, Æcidocitrico, ÆcidociclÆmico, Æcido dodecHsulfürico, Æcidoetan-1,2-clisulfOnico, Æcido etansulfOnico, Æcido 2-hidroxietansulf6nico, ÆcidofOrmico Æcidofumârico, ÆcidogalactÆrico, Æcido gentisico, ªcido glucoheptOnico, ªcido g)ucónco, àcido glucurónico, ªcido glutâmico, Æcido glutArico, Æcido 2-oxo-glut6rico,Æcido glicerofosfórico, ªcido glicolico, Æcido hipUrico, ªcido isobutirico, Æcido lÆctico, âcido lactobiOnico,
â cido lÆurico Æcidomaleico, ÆcidomÆlico, ªcido malOnico, ªcido mandØUco, Æcido metansulfónico, âcido mUcico, Æcido naftalen-1,5-disulfOnico, ªcido naftalen-2-sulf6nico, âcido 1-hdroxi-2-naftocco, ªcido nicotinico, âcido oleico, ªcido orOtico, Æcido oxÆlico, Æcido palm itico, ªcidopamoico, âcido propiOnico, ªcido pirog)utÆmico, cido pirUvico, ªcido sahcilico, ªcido 4-aminosalicilico, âcido sebÆcico, ÆcidoesteÆrico, Æcidosuccinico, Æcido tartÆrico, âcido tiociªnico, acido p-toluensulfOnico, cido trifluoroacØtico, ªcido undecilØnico, y similares.
La expresión ’sales de adiciOn bâsica aceptables para uso farmacØutico" comprende aquellas sales que retienen la eficacia biolôgica y las propiedades de los Æcidos libres que no son indeseables desde elpunto de vista biolôgico o de otra manera. Estas sales se preparan mediante la adición de una base

42

norgÆnica ouna base orgÆnica alªcido hbre. Las sales derivadas de bases inorgÆnicasincluyen, de manera nolimtat;va, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calclo, magneslo, herro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgAnicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgAnicas incluyen, de manera no limitativa, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, las aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales, aminas ciclicas y resinas de intercambio iOnico bÆsicas,tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafena, procaina, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgÆnicasparticularmente preferidas son isopropilarnina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeina,
Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del compuesto
de la invenciôn. Como se lo utiliza en la presente invención, el tØrmino "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o mÆs molOculas deun compuesto de la invenciôn con una o mÆsmolØculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgÆnico.Por consiguiente, los compuestos de la presente invenciOn pueden existir como hidrato, incluyendo un, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, asi como las correspondientes

43

formas solvatadas. El compuesto de la invenciOn puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos el compuesto de la invenciOn puede simpemerite retener agua adventicia o ser una mezcla de agua mÆsalgUn solvente adventicio.
Una "composición farmacØutica" es una formulaciOn de un compuesto de
la invencion y un medlo generalmente aceptado en el arte para suministrar el compuesto biolOgicamente activo a mamiferos, por ej, seres humanos. Dicho medio incluye a todos los vehiculos, diluyentes o excipientes aceptables para uso farmacØutico.

La expresión cantidad eficaz para fines terapØuticos" se refiere a la
cantidad del compuesto de la invención que, al ser administrado a un mamifero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectivizar el tratamiento, como se define mÆs adelante,de una enfermedad a condición mediada por canales de sodio en el mamifero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invenciôn que constituye una cantidad eficaz para fines terapØuticos" variarÆ segUn el compuesto,la enfermedad y su severidad, la via de administraciOn y la edad el mamifero a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por cualquier persona con experiencia normal en el arte en relaciOn a su propio conocimiento y a la presente revelaciôn.
Los tØrminos "tratar" o "tratamiento", coma se los utiliza en la presente invención, significan el tratamiento de la enfermedad a condiciOn de interØs en un mamifero, preferentemente un ser humano, que tenga la enfermedad a condiciOn de interØs, que incluye:
(i) evitar la ocurrencia de la enfermedad a condiciOn en un mamifero,
en particular cuando dicho mamifero estÆ predispuestoa la condiciOn pero aCm

44

no se le ha diagnosticado la misma;
(ii) inhibir la enfermedad o condiciôn, es decir detener su desarrollo;
(iii) aliviar la enfermedad o condiciôn, es decir, conseguir la remisiOn
de la enfermedad o condiciOn; a
(iv) aliviar los sintomas que resultan de la enfermedad o condición, es
decir, aliviar el dolor sin tratar la enfermedad o condiciOn que lo causa. Como
se los utiliza en la presente invenciOn, los tØrminos "enfermedad" y "condiciOn"
pueden utilizarse de manera indistinta o pueden diferir en que la enfermedad a
condiciôn particular puede no tener un agente causal conocido (de manera que
la etiologla aUn no haya sido determinada) y por Ia tanto aUn no sea reconocida
coma una enfermedad sino solo como una condición o sindrome indeseable, Ssupuestoque los investigadores clinicos hayan identificado un conjunto mÆs menos especifico de sintomas.
Los compuestos de la invenciOn, o sus sales aceptables para usa
farmacØutico, pueden contener uno a mªs centros de asimetria y por lo tanto
pueden dar lugar a enantiOmeros, diastereOmeros y otras formas estereoisomØricas que se pueden definir, en tØrminos de estereoquimica
absoluta, como (R)- a (S)- a, como (D)- o (L)- para los aminoªcidos. La presente invenciOn comprende todos dichos posibles isOmeros, asi como sus formas racOmicas y Opticamente puras. Los isOmeros Opticamente activos (+) y (-), (H)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando siritones quirales a reactivos quirales, a resolverse utilizando tØcnicas convencionales, por ejemplo cromatografia y cristalizaciOn fraccionada. Las tØcnicas convencionales para la preparaciOn I aislamiento de enantiOmeros individuales incluyen sIntesis quiral a partir de un precursor Opticamente puro apropiado o la resoluciOn del

45

racemato (o el racemato de una sal o derivado) uUUzando, por ejemplo, cromatografia liquida de alta presiOn quiral (H PLC). Cuando los compuestos descritos en la presente invenciÆn contienendobles ligaduras olefinicas u otros centros de asimetria geomØtrica, y a menos que Se especifique lo contraria, se pretende que los compuestos incluyan tanto los is6meros geomØtricos E y Z. De igual modo, Se pretende que todas las formas tautomØricas queden incluidas en la presente invenciOn.
El tØrmino "estereoisOmero" hace referenda a un compuesto constituido
por los mismos Ætomosy con las mismas ligaduras, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisÆmerosy mezclas de los mismos, e incluye "enantiOmeros", que son dos estereoisômeros cuyas molØculas no son imªgenes especulares superponibles uno de otro.
El tØrmino "tautOmero’ hace referencia a un desplazamiento de proton
desde un âtomo de una molecula a otro Ætomo de la misma mocula. La presente invenciOn incluye tautOmeros de cualquiera de dichos compuestos. Asimismo dentro del alcance de la presente invenciOn se encuentran los compuestos intermediarios de fOrmula (I) y todos los polimorfos de las especies mencionadas precedentemente y los hÆbitos de cristalizaciOn de losmismos. El protocolo de denominaciOn quimica y los diagramas estructurales
utilizados en la presente invención son una forma modificada del sistema de nomenclatura LU.P.A.C., utlizando el programa de software ACD/Name VersiOn 9.07, en el cual los compuestos de la invenciOn son denominados como derivados de la estructura nuclear heterociclica central, Para los nombres quimicos complejos utilizados en la presente invenciOn, se nombra un grupo

4(,

sustituyente antes del grupo al cual estâ fijado. Por ejemplo, cclopropiletilo comprende una estructura de etdo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura quimica, todas las ligaduras quedan identificadas, excepto algunos Ætomos de carbono,que se supone que estÆn unidosa la cantidad suficiente de Ætomos de hidrOgeno para saturarsu valencia.
Por lo tanto, par ejemplo, un compuesto de fOrmula (I) donde p es 1, j es
0, k es 1, 0 es -O, R1 es pentlo, R2 es hidrOgeno, R y R3 son ambos hIdrOgeno, R3b y R3C, junto con los Ætomos de carbono del anillo a los cuales estn unidos, forman un anillo dioxoiclo fusionado, y

0es un anillo piridinilo fusionado; es decir, un compuesto de la siguiente

se nombra en la presente como 1’-pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzothoxo}-7,3’-- pirrolo[2,3-b]piridinj-2’(1 H)-ona.
REALIZACIONES DE LA INVENCION

De entre los diversos aspectos de la invenciOn que se han descrito en el Resumen de la invenciOn, se prefieren ciertas realizaciones.
Par lo tanto, una realizaciÆnde la invenciOn tiene coma objeto
compuestos de fOrmula (I) como se han descrito en el Resumen de la invenciOn donde:

47

p es 1 0 2;
al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;
Q es -0-;
A
es un anillo heteroarilo fusionado;
R1 es hidrogeno, aquUo, atquenio, aquinlo, haoaIquilo, arilo, cicloalqui)o, cictoaquiIatquito, heteroarilo, heterocicillo, -R8-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-0-R9-0R5;
0 R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrógeno, alquo, arilo o araiquilo; y
R7 es hdrógeno, aiquilo, haloatqudo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquUo, heterociclo, heterociclilalquUo, heteroarilo, heteroaratquito;
0 R y R7, junto con el nitrOgeno al cual estÆn unidos,forman un
heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralqutlo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocictilo, heterociclitaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
atquilo, cicloatquito, arilo, araiquito, halo, haloatquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterocictito y heteroarilo;
o R1 es araiquilo opcionalmente sustituido con R80R5, -C(0)0R5, halo, hatoalquito, aiquilo, nitro, ciano, auto (opcionalmente sustituido con ciano), araiquito (opcionalmente sustituido con uno o màs grupos aiquito), heterociclito a heteroarilo;

48

o Wes -R-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 a -R-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrôgeno, alquilo, arilo a aralquilo;
cada R11 es hidrôgeno, aiquo, haloalquilo, cictoalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o-R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquUo, arilo, aralquilo a -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloa)quilo, cidoalquiialquilo,
heterociclilo, heterociclilalquilheterociclilalquilo, heteroarNo y
heteroarilalquio para R1° y R11 puede estar opcionalmente
sustitwdo con uno o mâs sustituyentes selecconados entre el Sgrupoque consiste en aiquilo, cic)oalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN, -R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterocicfflo y
heteroarilo;
a R1 es heterociclilalquilo a heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo 0
heteroarilalquilo estÆopcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo,
haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrôgeno, aiquilo, alqueno, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo,
haloalquenilo, haloalcoxi, cicloaiquilo, cicloalqui!alquilo, arilo, aralquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, R"-CN, -R8-NO2,.-R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -NC(R4)R5, -S(0)1R4,
- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,

49

- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

N(R5)C(S)N(R4)R5, N(R5)S(0)riR4, N(R5)S(0)N(R4)R5,

- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(N-CN)N(R4)R5,

donde cads m es en forma independiente 0, 1 o 2 y cada n es en forms independiente 1 a 2;
y donde cads uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,
aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y
heteroarilalquilo para cads R2 puede estar opcionalmente
sustituido con uno a mÆs sustituyentesseleccionados entre el
grupo que consiste en alquilo, alquenilo, aiquinhlo, alcoxi, halo,
haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, Scicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R8-CN, -R8-NO2,

R80R5, -R8-N(R4)R5, S(0)rnR4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,

- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cads m
es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma
independiente 1 o 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con los Ætomos delanillo heteroarilo a los cuales estªn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado selecchonado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los
grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se ha descrito;

R,32 R3b, R3 y R3d se seleccionan en forma independiente entre si entre el grupo que consiste en hidrógeno, aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi,
halo, haloalquhlo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo,

0

heteroarilaiquilo, R’-CN, -R8-NO2,-R8-OR’, -R8-N(R4)R5, -NC(R4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(NC(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cads n es en forms independiente 1 o 2;
,, R3b, R3b R3C, R3 R3d junto con los 6tomos de carbono del anillo
a los que estÆndirectamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los
grupos R3a, R3b, R3 o R3 restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forms independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estAn ambos unidos al mismo ªtomo de nitrógeno, eritonces y R5, junto con el Ætomo denitrógeno al cual estªn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada.
Otra realización de la invenciOn tiene coma objeto compuestos de
formula (I) donde:

51

p es 1 0 2;
es 0 y k es 1;
Q es -0-;
A

es un anIflo heteroarilo fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinhlo, piridinilo y tienilo;
es hidrOgeno, alquUo, aiquenhlo, aiquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN,

- R9-P(0)(0R5)2, 0 -R9-0-R9-0R5;

o R1 es araiquilo sustituido con -C(0)N(R)R7 donde:
R6 es hidrógeno, aiquilo, arilo o aralqulo; y
40 R7 es hidrOqeno, aiquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5, arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo,
heterocictilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquUo;
0 R6 y R7, junto con el nitrógeno al cual estÆnunidos, forman un
heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
puede estar opcionalmente sustituido con uno 0 mâs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, araiquilo, halo, haloalquilo, -R-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es araiquilo opcionalmente sustituido con -R80R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, aiquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), araiquilo (opcionalmente sustituido con uno o màs grupos

52

aiquilo), heterociclilo o heteroarilo;
a es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 a -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R1° es hidrôgeno, aiquilo, arilo o araiquilo;
cada R11 es hidrOgeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo,
heteroarilaiquilo, R9OC(0)R5, R9-C(0)OR5, -R9-C(0)N(R4)R5,
. . R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, aiquilo, arilo, aralquilo a -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo donde el grupo heterociclitalquilo o heteroarilalquilo estÆopcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo,
haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en
hidrógeno y aiquilo;
R3a, R3b, R3 y R3 se seleccionan en forma independiente entre Si entre el

40 grupo que consiste en hidrOgeno, aiquilo, aiquenilo, aiquinhlo, alcoxi,
halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo,
heteroarilaiquilo, -R8-CN, -l8-NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5,

53

S(0)rnR4, -R8--C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R"C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)1N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forms independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forms independiente 1 o 2;
o R3 y R3b, o o R3c y R3d, junto con los Ætomosde carbono del anillo
a los que estân directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado
seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los
grupos R2, R3 R3 o R3 restantes son como se ha definido;

fit cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalqui}o, alcoxialquilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estân ambos unidos al mismo âtomo de nitrOgeno, entonces
y R5, junto con el tomo de nitrogeno al cual estªn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada.
Otra realizaciOn de la invenciOn tiene como objeto compuestos de
fOrmula (I) donde:
p es 1 o 2;

54

jesOykes 1;
Q es -0-;
A

es un anillo piridinilo fusionado;
R1 es hidrógeno, aiquilo, aiquenhlo, aiquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN,
- R9-F(0)(0R5)2, o -R9-0-R9-0R5;
o R1 es araIquio sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hhdrógeno, aiquilo, arilo o araiquhlo; y
R1 es hidrógeno, aiquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquhlo, cicloalquilo, cicloalquhlalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo, heteroariJalquilo;
o R6 y R7, junto con el nitrógeno al cual estªn unidos, forman un
heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquifalquilo, heterociclilo, heterociclhlaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, araiquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es araiquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, aiquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con
ciano), araiquilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆsgrupos
aiquilo), heterocichilo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9N(R10)C(0)N(R10)R11 donde:

55

cada R1° es hidrOgerio, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrôgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicltlalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclilalquo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs
sustituyentes selecconados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R’OR5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclUalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalqui!o o heteroarilalquilo estÆopciona!mente sustituido con uno o mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -F-OR5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y alquilo;

R3a, 3d son ambos hdrógeno;
R3
y R3C, junto con los Ætomosde carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, alquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicUlo y heteroarilo;

56

o cuando R4 y R5 estÆnambos unidos al mismo ªtomo de nitrOgeno, entonces R4 y R5, junto con el Ætomode nitrOgeno al cuat estÆn unidos,pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada a una cadena aiquinhleno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal a ramificada.
Otra realizaciôn de la hnvención tiene coma objeto compuestos de
formula (I) dander
p es 1 o 2;
jesOykesi;
Q es O-;

Oes un anillo piridinilo fusionado;
es hidrógeno a alquilo;
a R1 es aralquilo sustituido can -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, alquilo, arilo 0 aralquilo; y
R7 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, ciclaalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
a R6 y R7, junto con el nitrógeno al cual estÆn unidos, formanun
heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y

57

R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyerites seteccionados entre et grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, araiquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9N(R10)C(0)N(R10)R11 donde cada R1° es hidrogeno, alquilo, arilo o araiquilo;
cada R11 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquslo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R1° y R11 puede estar opcionalmente susttuido con uno o mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquUo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y alquilo;
R32 y R3d son ambos hidrOgeno;
R3h y R3C, junto con los ªtomos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo,

58

cicloalquilo, cicloalqulalquilo, arilo, araiquilo, heterocicfflo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estªn ambos unidos al mismo Ætomo de nitrOgeno, entonces R4 y R5, junto con el Ætomode nitrOgeno al cual estân unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena atquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada-, y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alqueniteno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada.
Otra realizaciOn de la invencion tiene coma objeto compuestos de
formula (I) donde:
peslo2;
es 0 y k es 1;
Q es -0-;

Ces un anillo piridinilo fusionado;
R1 es hidrógeno o alquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y alquilo;
R3a y R3 son ambos hidrogeno; y

R3
y R3C, junto con los Ætomos de carbono del anillo a losque estÆn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
Otra realizaciOn de la invenciOn tiene como objeto compuestos de fOrmula (I) donde:
pes 1;

59

es 0 y k es 1;
Q es -0-;

Oes un anillo piridinilo fusionado;
es pentilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hid rOge no;
R3a y R3’ son ambos hidrOgeno; y

R3
y R3C, junto con los ªtomos de carbono del anillo a los que estªn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
Otra realizaciOn de la invención tiene como objeto compuestos de formula (I) donde:
p es 1 o 2;
es 0 y k es 1;
Q es -0-;

0es un anillo tienilo fusionado;
R1 es hidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-0-R9-0R5;
a R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, alquilo, arito o aralquilo; y
es hidrogeno, alquilo, hatoatquilo, -R9CN, -R9-0R6, -R9-N(R4)R5,
auto, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo;
a R6 y R7, junto con el nitrOgeno at cual estÆnunidos, forman un

60

heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, araiquito, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicIilaquiIo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, araiquIo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
a R1 es araiquilo opcionalmente sustituido con -R’-OR’, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con
ciano), aralquo (opcionalmente sustituido con uno o mÆsgrupos
alquilo), heterociclilo a heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R1° es hidrOçjeno, alquilo, arilo o aratquio;
cada R11 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo, heterociclilalquo, heteroarilo,
heteroarilaiquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclila)quUo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mâs

40 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aratquito, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo donde el grupo heterociclilalquib a

61

heteroarilalqulo està opcionalmente sustituido con uno a mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y aiquilo;
R3a y R30son ambos hidrOgeno;
R3
y RJC, junta con los ªtomos de carbono del anillo a los que estân
drectamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo a heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo y heteroarilo;
a cuando R4 y R5 estÆnambos unidos al mismo Ætomode nitrOgeno, entonces y R5, junto con el âtomo de nitrógeno at cual estÆnunidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo a una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal a ramificada o una cadena aiquinilena lineal o ramificada.
Otra realizaciOn de la invenciOn tiene coma objeto compuestos de
formula (I) donde:
p es i o2;
es 0 y k es 1;
Q es -O;

62

Ces un anillo tienUo fusioriado;
R1 es hidrôgeno o alquilo;
o es aralquilo susttuido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
es hidrogeno, alquilo, haloalqui)o, -R9-CN, -R’OR5, R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqui)o, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralqui)o;
o R6 y R7, junto con el nitrógeno a) cual estân unidos, forman un
heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalqulo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustitudo con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, ha)oalqui!o, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrogeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cic)oa)quilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclitalquilo, heteroarilo,
heteroarilaiquilo, -R9OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,

40 -R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para

63

R10 y R11 puede estar opcionalmente susttuido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralqwlo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R"-OR5, -R’C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y alquUo;
y R3d son ambos hidrógeno;

R3
y R3C, junto con los Ætomosde carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno, aiquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambosunidos a) mismo Ætomode nitrógeno, entonces R4 y R5, junto con el Ætomode nitrOgeno al cual estàn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R6 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena atquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada.
Otra realizaciôn de la invenciOn tiene como objeto compuestos de
formula (I) donde:
p es 1 0 2;
j es 0 y k as 1;

64

Q es -0-;
A
es un anillo tienilo fusionado;
R1 es hidrogeno a alquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno y aiquilo;
R38y R3 son ambos hidrôgeno; y
R3 y Rac, junta con los Ætomosde carbono del anillo a los que estªn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
Otra realizaciôn de la invenciOn tiene coma objeto compuestos de
formula (I) donde:
pesi;
es 0 k es 1;
Q es -0-;

Eli es un anillo tienilo fusionado;
R1 es pentilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno;
R3a

y R3d son ambos hidrOgeno; y
Rib y R3C, junta con los Ætomosde carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
Se describen reahzaciones especificas de los compuestos de fOrmula (I)
en mayor detalle mÆs adelanteen Ia PreparaciOn de los compuestos de la invenciOn,

65

UTILIDAD Y ENSAYOS DE LOS COMPUESTOS DE LA IVENCKN

La presente invenciOn se refiere a compuestos, composiciones farmacØuticas y mØtodos para usar los compuestos y las composiciones farmacØuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal del sodio, preferiblemente enfermedades relacionadas con el dolor, condiciones del
sistema nervioso central, tales coma epilepsia, ansiedad, depresiôn y
enfermedad bipolar; condiciones cardiovasculares, tales como arritmias,
fibrilación auricular y fibrilación ventricular; condiciones neuromusculares, tales
coma sindrome de la pierna inquieta y parAlisis a tØtanos muscular;
neuroprotecciOn contra el accidente cerebrovascular, traumatismo neurolOgico
. y esclerosis multiple; y canalopatias, tales como eritromialgia y sindrome familiar de dolor rectal, mediante la administraciOn a un paciente que necesita
dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un agente bloqueador del canal del
sodio con acciôn moduladora, especialmente inhibidora.
En general, la presente invención suministra un mØtodo para tratar a un
paciente de una enfermedad mediada par el canal del sodio, especialmente el
dolor, o para proteger a un paciente contra su desarrollo, que comprende administrar a un animal, coma un mamifero, especialmente a un paciente humano que Ia necesita, una cantidad terapØuticamente eficaz de un compuesto de la invenciOn a de una composición farmacØutica que comprende un compuesto de la invenciOn, donde el compuesto modula la actividad de uno a mÆscanales del sodio dependientes del voltaje.
El valor general de los compuestos de la invención para mediar, especialmente inhibir, el flujo iÆnico en el canal del sodio se puede determinar usando los ensayos descriptos mÆs adelanteen la secciOn Ensayos BiolOgicos.

(iô

Coma alternativa, el valor general de los compuestos para el tratamiento de condiciones y enfermedades se puede establecer en modelos animales estÆndar en la industria para demostrar la eficacia de compuestos para el tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos animales de condiciones de dolor neuropªtico humano que resultan en deficits sensitivos reproducibles (alodinia, hiperalgesia y dolor espontÆneo)a Ia largo de un perlodo de tiempo sostenido y que se pueden evaluar mediante ensayos sensitivos. Al establecer el grado en que estÆ presente la alodinia e hiperalgesia inducidas par medios mecânicos, quimicos y tØrmicos, se pueden modelar varias condiciones fisiopatolôgicas observadas en humanos que permiten evaluar farmacoterapias.
En modelos de lesiOn de nervios perifOricos en rata, la actividad ectópica
del nervio injuriado corresponde a los signos de conducta del dolor. En esos modelos, la aplicacion intravenosa del bloqueador del canal del sodio y del anestØsico local lidocaina suprime la actividad ectOpica y revierte la alodinia tàctil en concentraciones que no afectan la conducta general ni el
funcionamiento motor (Mao, J. and Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17). La escala
alomØtrica de las dosis eficaces en estos modelos animales permite traducirla a
dosis similares a las que demuestran eficacia en humanos (Tanelian, D.L. and
Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5);949-951). AdemÆs, Lidodermfi,
lidocaia aplicada en forma de parche dØrmico, es actualmente un tratamiento

0 aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpAtica (Devers, A. and Glaler,
B.S., C/in. J. Pain (2000), 16(3):205-8).
Los bloqueadores del canal del sodio tienen otros usos clinicos, ademÆs
del dolor. La epilepsia y las arritmias cardlacas son frecuentes blancos de los

()7

bloqueadores del canal del sodio. Evidencias recientes con modelos animales sugieren que los bloqueadores del canal del sodio tambiŁn pueden ser Utiles para la neuroprotecciOn en condiciones isqu6micas causadas par accidente cerebrovascular a traumatismo neurolOgico y en pacientes con esclerosis m(iltiple (MS) (Clare, J.J. et al., op. cit. and Anger, T. et al,, op. cit.).
Los compuestos de la invenciOn modulan, preferentemente inhiben, el
flujo iOnico a travOs de un canal del sodio dependiente del voltaje en un mamifero, especialmente en un humano. Toda inhibición de este tipo, sea la inhibicón parcial o completa del flujo iónico o su prevenciOn, se denomina a veces bloqueo" y los compuestos correspondientes se denominan bloqueadores". En general, los compuestos de la invención modulan hacia abajo la actividad de un canal del sodio, inhiben la actividad dependiente del voltaje del canal del sodio y/o reducen o previenen el flujo de iones sodio a travØs de una membrana celular por medio de la prevenciOn de la actividad del canal del sodio, coma el flujo iónico.
Los compuestos de la presente invención son bloqueadores del canal
del sodio y, por lo tanto, son Utiles para tratar enfermedades y condiciones en humanos y otros organismos, incluyendo todas las enfermedades y condiciones humanas que son el resultado de la actividad biolOgica aberrante del canal del sodio dependiente del voltaje o que pueden ser mejoradas por la modulacióri de la actividad biolOgica del canal del sodio dependiente del voltaje. Como se define en la presente, una enfermedad o condición mediada
par el canal del sodio se refiere a una enfermedad a condición que resulta mejorada con la modulaciOn del canal del sodio e incluye, sin carÆcter limitativo, dolor, condiciones del sistema nervioso central tales como arritmias,

68

fibrilaciOn auricular fibrilaciOn ventricular; condiciones neuromusculares tales
coma el sindrome de la pierna inquieta la parÆlisis o el tØtano muscular;
neuroprotecciOn contra accidente cerebrovascular, traumatismo neurolôgico esclerosis multiple; canalopatias, tales como eritromialgia sindrome familiar

de dolor rectal.

Una enfermedad o condiciôn mediada por el canal del sodio incluye tambiØn dolor asociado con HIV, neuropatia inducida por tratamiento del HIV, neuralgia del trigØmino, neuralgia glosofaringea, neuropatia secundaria a infiltrados metastÆsicos, adiposis dolorosa, leslones talªmicas, hipertensión, enfermedad autoinmune, asma, drogadicción (p. ej., opiceos, benzodiacepina,
anfetamina, cocaina, alcohol, inhalaciOn de butano), Alzheimer, demencia,
deterioro de la memoria relacionado con la edad, sindrome de Korsakoff, reestenosis, disfunciOn urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia semilunar, rechazo a trasplante, insuficiencia cardlaca, infarto de miocardio, lesion por reperfusiOn, claudicaciOn intermitente, angina, convulsiones, trastornos respiratorios, isquemias cerebrales o miocârdicas, sindrome de QT prolongado, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminArgica,
enfermedades oftÆlmicas, espasticidad, paraplejia espàstica, miopatias,
miastenia gravis, paramiotonia congØnita, parâlisis periOdica hiperpotasØmica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicOticos, mania, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pªnico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), fobias, autismo, sindrome de Aspergers, sindrome de Retts, trastorno desintegrativo, trastorno de deficit de atenciOn, agresividad, trastornos del control de impulsos, trombosis, preeclampsia, insuficiencia cardiaca

15

69

congestiva, paro cardlaco, ataxia de Freidrich, ataxia espinocerebelosa, mielopatia, radiculopatia, lupus eritematoso sistØmico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelosa, ataxia espinocerebelosa, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parÆlisis y espasticidad supranuclear progresiva, lesion cerebral traumªtica, edema cerebral, lesiOn hidrocefÆlica, lesiOnde la mØdula espinal, anorexia nervosa, bulimia, sindrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis Optica, cataratas, hemorragia retiniana, retinopatia isquØmica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneraciôn macular, oclusiôn de la arteria central de la retina, corea, corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia post herpØtica, eudinia, sensibilidad tØrmica, tosarcoidosis, sindrome del intestino irritable, sindrome de Tourette, sindrome de Lesch-Nyhan, sindrome de Brugado, sindrome de Liddle, enfermedad de Crohn, esclerosis multiple y el dolor asociado a la esclerosis mUltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis diseminada, neuropatia diabØtica, neuropatia perfiØrica, enfermedad de Charcot-MarieTooth, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, condrocalcinosis, aterosclerosis, distonla paroxIstica, sindromes miastOnicos, miotonia, distrofia miotOnica, distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quistica, seudoaldosteronismo, rabdomiolisis, handicap mental, hipotiroidismo, depresiôn bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades tOxicas relacionadas con el canal del sodio, eritermalgia familiar, eritermalgia primaria, dolor rectal, cncer, epilepsia, convulsiones tónicas parciales y generalizadas, convulsiones febriles, crisis de ausencias (petit mal), convulsiones mioclOnicas, convulsiones atOnicas, convulsiones clOnicas, sindrome de Lennox Gastaut, West (espasmos infantiles), convulsiones multirresistentes, profilaxis

70

anticonvulsivante (anti-epileptogAnica), sindrome familiar de fiebre del MediterrÆneo, gota, sindrome de la pierna inquieta, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquØmicas causadas por accidente cerebrovascular a traumatismo neurolOgico, taquiarritmias, fibrilación auricular, fibrilaciOn ventricular y como anestØsico general o local.
Como se usa en la presente, el tØrmino "dolor" se refiere a todas las categorlas del dolor, y se reconoce que incluye, sin carªcter limitativo, dolor neuropâtico, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopÆtico, dolor neurªlgico, dolor orofacial, dolor por quemaduras, sindrome de boca ardiente, dolor somªtico, dolor visceral, dolor miofacial, dolor dental, dolor por cancer, dolor por quimioterapia, dolor par traumatismo, dolor quirUrgico, dolor posquirUrgico, dolor del parto, dolor del trabajo de parto, distrofia simpªtica refleja, desgarro del plexo braquial, vejiga neurogØnica, dolor agudo (p. ej., dolor mUsculo-esquelØtico y dolor del postoperatorio), dolor crónico, dolor persisterite, dolor perifØrico, dolor central, cefalea crónica, cefalea migraæosa, migraæa hemiplØjica familiar, condiciones asociadas con dolor cefÆlico, cefalea sinusal, cefalea tensional, dolor del miembro fantasma, lesion del nervio perifØrico, dolor posterior al accidente cerebrovascular, lesiones talàmicas, radiculopatlas, dolor asociado a HIV, dolor post-herpØtico, dolor toràcico no cardiaco, sindrome del intestino irritable y dolor asociado con trastornos intestinales y dispepsia, y combinaciones de los mismos.
Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben el flujo iónico a travØs de un canal del sodio dependiente del voltaje. Preferentemente, los compuestos son modificadores de los canales del sodio dependientes del estado o de la frecuencia, con baja afinidad en el estado de

71

reposo/cerrado y alta afinidad en et estado inactivo. Estos compuestos probablemente interactUan con sitios localizados en la cavidad interna del poro conductor del sodio del canal, en forma similar a la descripta para otros bloqueadores del canal del sodio dependientes del estado (CestŁle, S., et al., op. cit.). Estos compuestos probablemente interactUan tambiØn con sitios fuera de la cavidad interna y tienen efectos alostØricos sobre la conducciôn del ion sodio a travØs del poro del canal.
Cualquiera de estas consecuencias puede ser finalmente la responsable
del beneficlo terapØutico global que suministran estos compuestos.
La presente invenciôn suministra muchos medios diferentes para identificar agentes moduladores del canal del sodio que son Utiles como agentes terapØuticos. La identificación de moduladores del canal del sodio se puede hacer usando una variedad de ensayos in vitro e in vivo, p. ej., medición de corriente, mediciôn del potencial de membrana, mediciOn del flujo de iones (p. ej., sodio o guanidinlo), mediciôn de la concentraciOn de sodio, mediciOn de segundos mensajeros y de niveles de transcripciOn y usando, p. ej., colorantes sensibles al voltaje, trazadores radioactivos y electrofisiologia con tØcnica de patch-clamp.
Un protocolo de este tipo incluye la detección de agentes quimicos de acuerdo con su capacidad de modular la actividad del canal del sodio, identificândolo asi como agente modulador.
Un ensayo tipico, descripto en Bean et al., J. General Physiology (1983), 83613-642, and Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54, usa tØcnicas de patch-clamp para estudiar el comportamiento de los canales. Esta clase de tØcnicas son conocidas por los expertos en la tŁcnica y se pueden

72

desarrollar, utilizando las tecnologias existentes, como ensayos de bajo o mediano rendimiento para evaluar compuestos de acuerdo con su capacidad de modular el comportamiento del canal del sodio.
Un ensayo de union por competencia con toxinas conocidas del canal
del sodio, tales como tetrodotoxina, toxinas alfa de escorpiOn, aconitina, BTX y similares, puede ser adecuado para identificar potenciales agentes terapØuticos con alta selectividad por un determinado canal del sodio. El uso de BTX en dicho ensayo de uniOn es bien conocido, y figura descripto en McNeal, E.T., et al., J. Med. Chem. (1985), 28(3):381-8; y Creveling, C.R., et at., Methods in Neuroscience, Vol.8: Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), Pp. 25-37, Academic Press, New York.
Estos ensayos se pueden realizar en cØlulas o en extractos de cØlulas 0 tejidos que expresen el canal de interØs en forma endOgena o en forma recombinante. Los ensayos que se pueden usar incluyen ensayos en bandeja, que miden la entrada de Na+ con marcadores subrogados, como la entrada de 14C-guanidina, o determinar la despolarizaciOn celular usando colorantes fluorescentes, como el basado en FRET y otros ensayos fluorescentes o un ensayo radiomarcado de union empleando aconitina, BTX, TTX o STX radiomarcadas. Se pueden hacer mediciones mÆs directas con sistemas de electrofisiologla manuales o automâticos. El ensayo de entrada de la guanidina se explica con mayor detalle en la secciOn Ensayos Biológicos.
El volumen de rendimiento de los compuestos ensayados es un factor
de importante al elegir el ensayo de detecciOn que se va a utilizar. En algunas estrategias, en las que se ensayan cientos de miles de compuestos, no es deseable usar medics con bajo rendimiento En otros casos, en cambio, un

73

bajo rendimiento resulta satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un limitado nümero de compuestos. Para identificar compuestos especificos moduladores del canal del sodio, a menudo serÆ necesario combinar tipos de ensayos.
Los ensayos electrofisiológicos usando tØcnicas de patch clamp estªn aceptados como el patron oro para la caracterizaciOn detallada de interacciones de compuestos con el canal del sodio, y se describen en Bean et al., op. cit. and Leuwer, M., et al., op. cit. Hay un mØtodo de detecciOn de bajo rendimiento (LTS) que permite comparar 2-10 compuestos por dia; un sistema automatizado desarrollado recientemente para la detecciOn con un rendimiento intermedio (MTS) en 20-50 parches (es decir, compuestos) por dia, y una tecnologia de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite la detecciOn con alto rendimiento (HTS) automatizada en 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por dia.
Un sistema automÆtico con patch-clamp utiliza tecnologIa con eletrodos pianos para acelerar la velocidad de drug discovery. Los electrodos pianos
permiten alcanzar sellos de alta resistencia fijados a las cØlulas seguido de
registros estables con bajo nivel de ruido de cØlula entera que son comparables
a los registros convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress
7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Una variedad de lIneas
celulares y tØcnicas de cultivo, que incluyen cØlulas adherentes asi como

10 cØlulas que crecen espontªneamente en suspensiOn, se ordenan por tasa de
Øxito del sello y estabilidad. CØlulas inmortalizadas (p. ej., HEK y CHO) que
expresan establemente altos niveles del canal del ion sodio relevante se
pueden adaptar en cultivos con suspensiones de alta densidad.

74

Se pueden elegir otros ensayos que permiten al investigador identificar compuestos que btoquean estados especificos del canal, como el estado abierto, el estado cerrado o el estado de reposo, o que bloquean la transiciOn de abierto a cerrado, de cerrado a reposo o de reposo a abierto. Los expertos en la tØcnica generalmente estn familiarizados con esta clase de ensayos. TambiØn se pueden usar ensayos de uniOn, pero tienen un limitado valor funcional y escasa informaciOn. Los diseæos incluyenlos tradicionales ensayos de uniOn basados en filtro radioactivo o el sistema basado en fluorescencia confocal disponible en el grupo de compaæias Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), ambos de tpo HTS.
TambiØn se pueden usar ensayos con fiujo radioactvo. En este ensayo,
se estimula la apertura de los canales con veratridina o aconitina y se los mantiene en estado abierto estabilizado con una toxina, identificªndose los bloqueadores de canales por su capacidad de prevenir la entrada de jones. El ensayo puede usar jones radloactivos 22[Na] y 1410] guanidinlo como trazadores. Las bandejas FlashPlate & Cytostar-T en cØlulas vivas evitan los pasos de separaciOn y son adecuadas para HTS. La tecnologia en bandeja tambiØn ilevO este mØtodo al nive! de HTS. Gracias a los aspectos funconales del ensayo, el contenido de informaciOn es razonablemente bueno.
Otro formato mide la red istribuciOn del potencial de membrana usando el conjunto de elementos para medir potencial de membrana con sistema FLIPR (HTS), disponible de Molecular Dynamics (divisiOn de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ), Este mØtodo estÆ limitado a cambios lentos del potencial de membrana. Pueden surgir algunos problemas debido al fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos ensayados tambiØn pueden influir

75

directamente sobre la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento de las concentraciones intracelulares del colorante. De todos modos, debido a os aspectos funcionales del ensayo, el contenido de informaciOn es

razonablemente bueno.

Se pueden usar colorantes de sodio para medir la velocidad o la cantidad de ingreso del ion sodio a travØs de un canal. Este tipo de ensayo
suministra un alto contenido de informaciOn respecto de potenciales
bloqueadores del canal. El ensayo es funcional y mide directamente el ingreso
de Na+. Para medir el ingreso de Na se pueden usar CoroNa Red, SBFI yb
sodium green (Molecular Probes, Inc. Eugene OR); todos son colorantes
sensibles al Na. Se pueden usar en combinaciOn con el instrumento para la SFLIPR. El uso de estos colorantes en una pantalla no fue descripto anteriormente en la literatura. Los colorantes de calcio tambiØn pueden tener
algUn potencial para este formato.
En otro ensayo, se usan sensores de voltaje basados en FRET para
medir la capacidad de un compuesto de bloquear directamente el ingreso de
Na. Sistemas HTS comerciales incluyen el sistema VIPRTM II FRET (Aurora
Biosciences Corporation, San Diego, CA, divisiOn de Vertex Pharmaceuticals,
Inc.) que se puede usar en conjunciOn con fluoróforos FRET, tamblØn de
Aurora Biosciences. Este ensayo mide respuestas a los cambios de voltaje en
fracciones de segundo. No hay requerimiento de una funciôn de modificador

5 del canal. El ensayo mide despolarizaciôn e hiperpolarizaciones y suministra
resultados de relación para su cuantificaciOn. Una versiOn MTS algo menos
costosa de este ensayo emplea la FLEXstationTM (Molecular Devices
Corporation) en conjunción con fluorOforos FRET do Aurora Biosciences. Otros

76

mØtodos para el ensayo de los compuestos revelados en la presente son conocidos y fÆcilmenteaccesibles para los expertos en la tØcnica.
Estos resultados suministran la base para el anªlisis de la relación entre estructura y actividad (SAR) entre los compuestos ensayados y el canal del sodio. Algunos sustituyentes en la estructura nuclear del compuesto ensayado tienden a dar compuestos inhibidores mÆspotentes. El anâlisis SAR es uno de los instrumentos que los expertos en la tØcnica pueden emplear actualmente para identificar realizaciones preferentes de los compuestos de la invenciOn para su uso como agentes terapØuticos.
Los agentes moduladores identificados con estos mØtodos se ensayan despuØs en una variedad de modelos in vivo para determinar si ahvian el dolor, especialmente el dolor crOnico, u otras condiciones, tales como arritmias y epilepsia, con reacciones adversas minimas. Los ensayos que se describen en la secciôn Ensayos BiolOgicos son Utiles para evaluar la actividad biolOgica de los compuestos de Ia presente.
Tipicamente, un agente terapØutico exitoso de la presente invenciOn deberÆ cumplir algunos o la totalidad de los siguientes criterios. La disponibidad oral deberÆ ser del 20%o superior. La eficacia en modelo animal es menos de aproximadamente 0,1 pg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso y la dosis humana objetivo estA 0,1 pg y aproximadamente 100 mg/kg de peso, Si bien pueden ser aceptables dosis por fuera de estos lImites ("mg/kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al cual se le administra). El Indice terapØutico (o relación entre dosis tôxica y dosis terapØutica) deberª ser superior a 100. La potencia (expresada por el valor de la IC50) deberÆ serinferior a 10 pM, preferiblemente inferior a 1 pM y

77

mÆs preferiblemente inferior a 50 nM. La IC50 ("Concentración Inhibidora-50%) es una medida de la cantidad de compuesto necesaria para alcanzar una inhibiciOn del 50% del flujo del ion a travØs de un canal del sodio, durante un periodo especifico de tiempo en un ensayo de la invenciOn. Compuestos de a presente invención en el ensayo de entrada de guanidina demostraron IC-50 entre menos de un nanomol hasta menos de 10 micromoles.
En un uso alternativo de Ia invenciOn, los compuestos de la invención se
pueden usar en estuthos in vitro o in vivo como agentes de ejemplo para fines
comparativos con el objeto de encontrar otros compuestos tambiAn Utiles para
el tratamiento de las diversas enfermedades descriptas en la presente o para la
protección contra las mismas.
SOtroaspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Navl.1, Navl.2, Navl.3, Navl.4, Na1.5, Navl.6, Na1.7, Nav1.8 a Na1.9 en una
muestra biológica a en un paciente, donde el mØtodo comprende administrar al
paciente, o poner en contacto dicha muestra biologica, con un compuesto de la
fOrmula I o con una composición que comprende dicho compuesto. El tOrmino
"muestra biolOgica", coma se usa en la presente, incluye, sin carÆcter limitativo,
cultivos celulares a extractos de los mismos; material de biopsias obtenido de un mamifero o extractos de dicho material; y sangre, saliva, orina, materia fecal, semen, lâgrimas u otros fluidas corporales a extractos de los mismos.
La inhibiciôn de la actividad de Nav1.1, Navl.2, Navl.3, Navl.4, Navt5, Navl.6, Nat7, Na1.8 o de Nav1,9 en una muestra biolOgica tiene utilidad para una variedad de propOsitos que son conocidos por el experto en la tØcnica. Ejemplos de dichos propOsitos incluyen, sin carÆcter limitativo, el estudia de los canales del ion sodio en fenómenos biolOgicos y patológicos; y la

78

evaluacOn comparativa de nuevos inhbidores del canal del ion sodio. COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

La presente invenciOn se refiere tambiØn a composiciones farmacØuticas
que contienen los compuestos de la invenciOn revelados en esta memoria
descriptiva. En una realización, la presente invenciôn se refiere a una
composicion que comprende compuestos de la invenci6n en un vehiculo
adecuado para uso farmacØutico y en una cantidad eficaz para modular,
preferiblemente inhibir, el flujo del ion a travØs de un canal del sodio
dependiente del voltaje para tratar enfermedades mediadas por el canal del

40 sodio, como el dolor, cuando se la administra a un animal, preferiblemente a un
mamifero, mÆspreferiblemente a un paciente humano.
Las composiciones farmacØuticas Utiles en la presente tambiØn
contienen un vehiculo adecuado para uso farmacØutico, incluyendo cualquier
diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacØutico
que no induzca por si la producción de anticuerpos daæinos para el individuo
que recibe la composiciOn y que se pueda administrar sin toxicidad perjudicial. Los vehiculos adecuados para uso farmacAutica incluyen, sin carÆcter limitativo, liquidos, tales como agua, soluciOn fisiolOgica, glicerol, etanol y similares. Se puede encontrar un tratamiento exhaustivo de los vehiculos, diluyentes y demÆs excipientes adecuados para uso farmacØutico en REMINGTON’S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).
El experto en la tØcnica conoce cômo se determinan las dosis adecuadas de los compuestos para su uso en el tratamiento de las

79

enfermedades y condiciones contempladas en la presente. Las dosis terapØuticas generalmente se identifican en un estudlo para la determinación de la dosis en humanos sobre la base de la evdencia preliminar abtenda de los estudios en animates. Las dosis deben ser suficientes para resultar en un beneftcio terapØutico deseado, sin causar efectos secundaros no buscados en el paciente.
Un regimen tipico para el tratamiento de una enfermedad mediada por el
canal del sadie comprende la administraciôn de una cantidad eficaz a to large
de un perlodo de uno o varios dias, un perlodo de hasta una semana a de
entre una semana y aproximadamente seis meses, a bien en forma crOnica.
Queda entendido que Is dosis de un compuesto 0 composiciOn diagnóstica/SfarmacŁuticade la invenciôn administrada in viva o in vitro dependerª de Is edad, sexo, estado general y peso del receptor, del grado de severidad de los
sIntomas, del tipo de tratamiento concomitante, si to hubiera, de la frecuencia
del tratamiento, de la respuesta del individuo y de la naturaleza del efecto diagnOstico/farmacAutico buscado. Los limites de las dosis eficaces que se
proveen en la presente no son limitativos y representan limites preferidos de las
dosis. De cualquier mode, la dosis mÆs preferida serÆ adaptada en forma individual, coma conoce y puede determinar el experto en las tØcnicas

pertinentes (ver, p. ej., Berkowet al., eds., The Merck Manual, 16th edition,

Merck and Co., Rahway, NJ., 1992; Goodmanetna., eds.,Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10t1 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,

80

Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds.,Remington’s Pharmaceutical Sciences, 181h 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 se puede administrar si se desea en mOltiples dosis o en una Unica dosis en el curso del dia. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis bajas, que son inferiores a la dosis optima del compuesto. Posteriormente, se aumenta Ia dosis en incrementos pequeæoshasta alcanzar el efecto Optimo teniendo en cuenta las circunstancias. El compuesto o la composiciOn diagnOstica farmacØutica se puede administrar sola o en conjunciOn con otros elementos diagnOsticos yb farmacØuticos dirigidos a la patologia o dirigidos a otros sintomas de la patologia. Las cantidades eficaces de un compuestos diagnOsticos farmacŁuticos son de aproximadamente 0,1.tg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso, administradas con intervalos de 4-72 horas, durante un periodo de 2 horas a 1 anos y/o cualquier rango o valor comprendido dentro de los mismos, 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 intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 24-36, 36-48, 48-72 horas, durante un periodo de 1-14, 14-28 o 30-44 dias, o de 1-24 semanas, o cualquier rango o valor comprendido dentro de los mismos. Los receptores de la administración de compuestos y/o composiciones de la invenciOn pueden ser cualquier animal vertebrado, como los mamiferos. Entre los mamiferos, los receptores preferidos son mamiferos del orden de los primates (incluyendo humanos, simios y monos), artiodÆctilos (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), roedores (incluyendo ratones, ratas, conejos y hÆmsteres), ycarnivoros (incluyendo perros y gatos). Entre las ayes,

81

los receptores preferidos son pavos, poUos y otros miembros del mismo orden. Los receptores mAs preferidos son humanos.
Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad eficaz de
una composiciOn farrnacØutica de acuerdo con la invención en et Area blanco, p. ej., superficies de la piel, membranas mucosas y simUares, que estAn adyacentes a las neuronas perifØricas a ser tratadas. Esta cantidad generalmente estarA entre aproximadamente 00001 mg y aproximadamente 1 g de un compuesto de la invŁncón par cada aplicaciOn, de acuerdo con el Area a ser tratada, si el uso es diagnOstico, profilActico a terapØutico, el grado de sevendad de los sintomas y la naturaleza del vehIculo tOpico empleado. Una preparaciOn tOpica preferente es un unguento, en el cual se usa entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 50 mg del principlo activo par c.c. de base del ungüento. La composiciôn farmacŁutica puede estar formulada como composciones transdØrmicas o coma disposttivos para administraciOn transdØrmica ("parches"). Dchas composiciones incluyen, par ejemplo, una base, un reservorio con el compuesto activo, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Dichos parches transdØrmcos se pueden usar para proveer una acjministraciOn continua pulsAtil o por demanda de los compuestos de la presente invenciOn, segUn se desee.
La composición puede estar destinada a la administraciOn rectal, en la forma, p. ej., de un supositorio que se funde en el recta y libera Is droga. Una formulaciOn tipica de supositorio generalmente consistirA en el principio activo con un agente ligante y/o Iubricante, tat como una gelatina o manteca de cacao u otra cera o grass vegetal o sintØtica con bajo punto de fusiOn.
Una formulaciOn tipica para administraciOn intramuscular a intratecal

82

consistirÆ en una suspension o soluciOn del principio activo en un aceite, P01 ejemplo, aceite de mani o aceite de sØsamo. Una formulaciOn tipica para administraciOn intravenosa o intratecal consistirÆ en una soluciOn acuosa isotónica que contenga, par ejemplo, el principio activo y dextrosa o cloruro de sodlo o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodlo.
Las composiciones de la invenciOn se pueden formular para obtener
liberación rªpida, sostenida a retardada del principio activo despuØs de su
administraciOn al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en
la tØcnica. Los sistemas de IiberaciOn controlada de droga incluyen sistemas de
bomba osmótica y sistemas de disoluciOn que contienen reservorios revestidos
con polImero 0 formulaciones de matrices de droga-polimero. Ejemplos de
08 sistemas de IiberaciOn controlada se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma et al, Regional Anesthesia
22 (6): 543-551 (1997), todo los cuales quedan incorporados a la presente

mediante referencia.

Las composiciones de la invenciOn tambiØn se pueden administrar con
sistema de administraciOn de drogas intranasales para terapias mØdicas
locales sistØmicas y par via nasal al cerebro. La tecnologia de Controlled Particle Dispersion (CPD)TM, los frascos tradicionales de vaporizadores nasales, inhaladores o nebulizadores son conocidos por los expertos en la tØcnica para el suministro de una efectiva administraciOn local y sistØmica de drogas dirigidas a la region olfatoria y los senos paranasales.
La invención tambiOn se refiere a un dispositivo para administración intravaginal en forma de câpsula (shelf’) o de nUcleo para administraciôn de droga a la hembra humana o animal. El dispositivo puede estar integrado par el

SX4

83

principio farmacØutico activo en una matriz de polimero, envuelto en una vaina y capaz de liberar et compuesto en un patrOn de orden sustanciatmente cero en forma diana, similar a los dispositLvos usados para aphcar testosterona, como se describe en la Patente PCT No. WO 98/50016.
Los actuates mOtodos para administraciOn oftÆlmica inctuyen la administraciOn tOpica (gotas oftâlmicas), inyecciones subconjuntivales, inyecciones penioculares, inyecciones intravitreas, implantes quirUrgicos y iontoforesis (el uso de una pequeæacorriente elOctnica para transportar drogas ionizadas ai interior de tejidos del organismo y a travØs de los mismos). Los expertos en La tØcnica combinarân los excipientes mÆs adecuados con el compuesto para una administraciOn intraocular segura y eficaz.
La via mØs adecuada dependerÆ de la naturaleza y el grado de severidad de La condiciOn tratada. Los expertos en la tØcnica estàn tambiØn familiarizados con ia determinaciOn de los mØtodos de administraciOn (oral, intravenosa, por inhalaciOn, subcutànea, rectal etc.), las formas farmacØuticas, los excipientes farmacØuticos adecuados y otros aspectos de relevancia para la
administraciOn de los compuestos a un sujeto que los necesita.
TERAPIA COMBINADA

Los compuestos de la invención se pueden combinar en forma ütil con
uno o mÆs otros compuestos de la invención o con uno o mÆs otros agentes
terapØuticos o como cualquier combinaciOn de los mismos, en el tratamiento de

40 enfermedades y condiciones mediadas por el canal del sodio. Por ejemplo, un
compuesto de la fOrmula (I) se puede administrar en forma simultànea,
sucesiva o separada en combinaciOn con otros agentes terapØuticos,
incluyendo, sin carÆcterlimitativo:

84

analgØsicos opiàceos, p. ej., morfina, heroina, cocaInae, oximorflna, levorfano), levalorfan, oxicodona, codeina, dihidrocodeina, propoxifeno, nalmefeno, fentan, h,drocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina:
analgØsicos no opiÆceos, p. ej., acetominofeno, salicilatos (p. ej, aspirina);
drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs), p. ej., ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ªcido mectofenmico, Æcido mefenâmico acid, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;
anticonvulsantes, p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, vaiproato, topiramato, gabapentina.y pregabalina;
antidepresivos, como los antidepresivos triciclicos, p. ej., amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;,
inhibidores selectivos de la COX-2, p. ej., celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; alfa-adrenergicos, p. ej., doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinll, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5- metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)5-(2-piridil) quinazolina; sedantes barbitUricos, p. ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metharbital, metohexital, pentobarbital,

85

fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamHal y tiopental;
antagonistas de taquiquina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o un antagonista NK-1, p. ej, (ccR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencU]-8,9 10 11 -tetrahidro-9-metil-5 (4- metitfenU)7H-[1,4}diazocino[2, I -g}[1,7]- naftiridina-6-1 3-diona (TAK 637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1 R)-1- [3,5-bis(trifiuorometil)fenil]etoxi-3-(4 fluorofenii)-4-morfolinil]-metU]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-tnazol-3-ona (MK 869), ap rep
itant, lane p itant, dapitant y 3-[[2- metoxi-5 (trifluorometoxi)fenilj-metilamino]-2-fenilpiperidina (23, 33);
analgØsicos alqutrn de hulla, en particular paracetamol;
inhibidores de la recaptaciOn de serotonina, p. ej., paroxetina, sertralina,

40 norfluoxetina (metabolito desmetilado de la fluoxetina), metabolito

dernetilsertralina, ’3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram
metabolito desmet lcitalopram, escitalopram, d, l-fenfluramina,
femoxetjna, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona,
cericlamina, trazodona y fluoxetina;
inhibidores de la recaptaciOn de noradrenalina (norepinefrina), p. ej.,
maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprion, buproprion metabolito hidroxibuproprion, nomifensina t viloxazina (Vivalanfi)), especialmente un inhibidor selectivo de Ia recaptaciOn de noradrenalina como la reboxetina, en particular la (S,S)-reboxetina, y neurolØpticos sedantes/ansiol iticos venlafaxina duloxetina;
inhibidores de la recaptaciOn de serotonina y noradrenalina, como venlafaxina, venlafaxina metabolito 0- desmetilvenlafaxina,

86

clomipramina, clomipramina metabolito desmethclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
inhibidores de Ia acetilcolinesterasa, como el donepezil;
antagonistas de la 5HT3 como ondansetron;
antagonistas del receptor metabotrOpico de glutamato (mGluR); anestØsicos locales, como mexiletina lidocaina;
corticosteroides como dexametasona;
antiarritmicos, p. ej, mexiletina fenitoina;
antagonistas muscarinicos, p. ej, tolterodina, propiverina, tropsium t cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio; canabirioides;
antagonistas del receptor vainilloide (p, ej., resinferatoxina) o antagonistas (p. ej., capsazepina);
sedantes, p. ej., glutetimida, meprobamato, metacualona, dicloraIfenazona;
ansioliticos, como las benzodiazepinas,
antidepresivos como mirtazapina,
agentes tOpicos (p. ej., lidocaina, capsacina resin iferotoxina); relajantes musculares, como las benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol orfrenad ma;
antihistaminicos o antagonistas Hi;
antagonistas del receptor NMDA;
agonistas/antagonistas del receptor 5-HT;
inhibidores de la PDEV;

87

Tramadolfi;
analgØsico colinØrgicos (nicotinicos);
ligandos alfa-2-delta;
antagonistas del subtipo E2 de prostaglandina;
antagonistas leucotrieno 134;
inhibidores de la 5-lipooxigenasa; y
antagonistas 5-HT3.
Las enfermedades y condiciones mediadas por el canal del sodio que se pueden tratar y/o prevenir usando dichas combinaciones iricluyen, sin carªcter limitativo, dolor, de tipo central y perifØrico, agudo, crOnico, neuropÆtico, asi como otras enfermedades asociadas con dolor y otros trastornos del sistema nervioso central, como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; o trastornos cardiovasculares tales coma arritmias, fibrilación auricular y fibrilaciOn ventricular; trastornos neuromusculares, tales coma sindrome de la pierna inquieta y parÆlisis otØtano muscular; neuroprotecciOn contra accidente cerebrovascular, traumatismo neurologico y esclerosis mUltiple; y canalopatias, tales como eritromialgia y sindrome familiar de dolor rectal.
Como se usa en la presente "combinaciôn’ Se refiere a cualqueir mezcla
o permutaciOn de uno o mªs compuestos de la invención y uno o mâs otros compuestos de la invención o uno o mªs agentes terapØuticos adicionales. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, "combinaciOn" puede incluir la administraciOn simultnea o secuencial de un compuesto de la invenciOn con uno a mÆs agentesterapØuticos. A menos que el contexto actare to contrario, "combinación" puede incluir formas farmacAuticas de un compuesto de la invenciOn con otro agente terapØutico. A menos que el

18

contexto aclare to contrario, combinadôn" puede incluft vas de administración de un compuesto de la invenciOn con otro agente terapØutico. A menos que et contexto actare to contrario, "combinación" puede incluir formutaciones de un compuesto de la invenciOn con otro agente terapØutico. Las formas farmacØuticas, vias de administración y compo&ciones farmacØuticas incluyen, sin carÆcter limitativo,las descriptas en la presente.
CONJUNTOS DE COMPONENTES

La presente invenciOn tamblØn provee conjuntos de componentes que
contienen una composiciôn farmacØutca que incluye uno o mÆs compuestos
de las formulas precedentes. El conjunto de componentes incluye tamblØn
instrucciones para el uso de la composiciOn farmacØutica para modular la
40 actividad de los canales ionicos, para el tratamiento del dolor, asi como otras utildades que se describen en la presente. Preferiblemente, un envase
comercial contiene una o mÆsdosis unitarias de la composiciOn farmacØutica.
Por ejemplo, dicha dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la
preparaciOn de una inyecciOn intravenosa. ResultarÆ evidentepara el experto
en la tØcnica que compuestos que son sensibles a la Iuz y/o al aire pueden
requerir envases y/o formulaciones especiales. Por ejemplo, se puede usar un envasado opaco a la luz y/o hermØtico al contacto con el aire atmosfØrico yb formulado con recubrimientos o excipientes adecuados,
PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los siguientes Esquemas de ReacciOn ilustran mØtodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fOrmula (I):

89

(R2)

A

donde , k, j, p, Q, R1’ R3, R3b, R3C, y R son como se define en la presente, come estereoisômeros, enantiómeros, tautómeros de los mismos o mezcas de los mismos; o solvatos, prodrogas o sales aceptables para uso farmacAutico de los mismos.

Se cornprende que en la siguiente descripción, se permiten
combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fOrmulas ilustradas solamente si dichas contribuciones resultan en compuestos estables.
Se comprende tambiØn que en la siguiente descripciOn, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fOrmulas ilustradas solamente si dichas contribuciones resultan en compuestos estables. TambiØn serâ apreciado per los especialistas en la materia que en el proceso descrito mªs adelante los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden necesitar protecciOn utilizando grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxi, amino, mercapto y Æcidocarboxilico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi incluyen trialquilsililo a diarilaiquilsililo (par ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo a trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bericila, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para

90

mercapto incluyen -C(0)-R" (donde R" es alquila, arilo a arilaiquilo), pmetoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para Æcidocarboxilico incluyen Łsteres dealquilo, arila o arilalquila.
Los grupos protectores pueden agregarse o eliminarse de acuerdo con tŒcnicasestÆndar,que son conacidas para los especialistas en la materia y como se describe en la presente.
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y
P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ra Ed., Wiley. El grupo protector tambiØn puede ser una resina polimArica camo por ejemplo una resina Wang o una resina 2-clorotritil-cloruro.
TambiØn apreciarªn los especialestas en la materia que a pesar de que dichos derivados protegidos de los compuestos de esta invenciôn pueden no poseer actividad farmacolOgica coma tales, pueden administrarse a un mamIfero y a continuaciOn metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invenciôn que son farmacologicamente activos. Dichos derivados pueden por lo tanto describirse coma "prodrogas". Todas las prodrogas de compuestos de esta invención estÆn incluidas dentro del campo de la invención.
Los siguientes Esquemas de ReacciOn ilustran mØtodos para preparar compuestos de esta invenciOn. So comprende que un especialista en la materia serâ capaz de preparar estos compuestos por mØtodos similares a par mØtodos conocidos par los especialistas en la materia. Se comprende tambiØn que un especialista en la materia serÆcapaz do preparar de manera similar a la descrita mÆsadelante otras compuestos de fOrmula (I) que no estØn especificamente ilustrados a continuación utilizando los companentes de partida apropiados y madificando los parÆmetras doIa sintesis coma sea

necesarlo. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes coma par ejempla Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. a sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas par los especialistas en la materia (vØase, par ejemplo, Smith, M.B. y J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ta edición (Wiley, Diciembre de 2000)) a prepararse coma se describe en esta invención.

En los siguientes Esquemas de ReacciOn, R1, R2, RSa, R3b, R3C, R3,
se definen como en la memoria descriptiva salvo que se defina especificamente Ia contrario. X es Cl a Br. R" es un grupo alquilo.
En general, los compuestos de fOrmula (I) de la invenciOn donde Q es -
0-, j es 0 y k es 1 pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general descrito mªs adelante en el ESQUEMA DE REACCION 1.

N,

92

ESQUEMA DE REACCION 1

0 2.

NH NH,
H

/ R1

(101) (112) (111)

R1X

(102) R
R3h

R3c HO R’
(R2) __________

(R2)p0Lr.lR3c (104) A
RM9X ’-& R
R1 N

(105) (103) R1

alHO

R3b

n R31

Wc

N

R1

R3a (110)
HOç_R31
R1X
HO 1
(102)

L. R3

N 0
(R2) I

A

RI

R3

H R 3

(109)

)R3
N 0

R1

Formula (I)

(106)

(107)

(108)

93

Un compuesto de formula (101) se aiquila con el compuesto con cloro 0 bromo de formula (102) para dar el producto de formula (103). Como alternativa, la aiquilaciOn del compuesto de tipo pirrol de formula (109) con el compuesto con cloro o bromo de formula (102) provee el compuesto de fOrmula (110). Como alternativa, el grupo R1 puede introducirse en un compuesto amino de fOrmula (111) por aminaciOn reductiva, conocida para los especialistas en la materia, o formaciOn de una amida por reacciOn con un cloruro de acilo correspondiente seçjuida por reducciOn, tambiØn conocida por los especialistas en la materia, para formar un compuesto amino con alto orden de sustituciOn de fOrmula (112). La reacción del compuesto de formula (112) con cloruro de oxalilo da el compuesto de fOrmula (110). El tratamiento del compuesto de formula (110) con N-bromosuccinimida en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, dimetilsulfóxido, para dar el prod ucto de formula (103). El compuesto fenol de formula (104) se trata con un reactivo de Grignard de fOrmula (105) a baja temperatura (0 ’C) para formar el intermediario haluro de fenoximagnesio que reacciona con el grupo cetocarbonilo del compuesto isatina de fOrmula (103) en un solvente, como por ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, tetrahedrofurano, cloruro de metileno o tolueno, para dar el compuesto heterocIclico de fOrmula (106). El compuesto de fOrmula (107) puede obtenerse despuØs de la eliminaciOn del grupo hidroxilo del compuesto heterociclico tratando el compuesto de formula
(106) con un silano como por ejemplo trietilsilano. El compuesto de fOrmula
(107) tambien puede obtenerse tratando el compuesto de formula (106) con SOCl2/NEt3 seguido por reducciOn con polvo de Zn. El compuesto (107) se trata con un compuesto sililo, como por ejemplo, sin que esto constituya

94

IimitaciOn alguna, cloruro de trimetilsililo, para generar el intermediario sililOter que se trata con trifluorometansulfonato de iterbio (Ill) y formaldehido para dar el compuesto de formula (108). Como alternativa, el compuesto de fOrmula
(108) puede obtenerse tratando el compuesto de fOrmula (107) con una base, coma par ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, LiOH, IPr2NH, y LDA, y a continuaciOn haciØndose reaccionar con formaldehIdo. La ciclización intramolecular par reacciOn de Mitsunobu da el compuesto de fOrmula (I) de la invenciOn donde Q es -0-, j es 0 y k es 1.
Como alternativa, el compuesto de fOrmula (I) de la invenciOn donde Q
es -0-, -NR5- y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general descrito a continuaciOn en el ESQUEMA DE REACCION 2.

C]

S

R

RTh HOJI + R3’

(201)

95

ESQUEMA DL REACCION 2

RU

(R2)p CA 0
(202)

(103) OH R3’

(y p3b
(R2),R3
C0’R3d

OH R3
R3h

(R2)

HO
R3

RI

R31

3h
- (R2)

Formula (I)

Un compuesto de formula (201) se trata con un reactivo de litio de

(203)

(204)

(205)

formula (202), coma par ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, n-BuLl a baja temperatura y luega se hace reaccionar con el grupo cetocarbonilo del compuesto de fOrmula (103) en un solvente, coma par ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, tetrahidrofurano, para dar el compuesto heterociclico de fOrmula (203). El compuesto de formula (204) se obtiene despuØs de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterociclico tratando el compuesto de fOrmula (203) con un silano como por ejemplo

96

trietitsilano. El compuesto de fOrmula (204) tambiØn puede obtenerse tratando el compuesto de formula (203) con SOCl2/NEt3 seguido por reducción con polvo de Zn. El compuesto (204) se trata con un compuesto sililo, como por ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, cloruro de trimetilsililo, para generar el intermediario sililØter que se trata con trifluorometansulfonato de iterbio (Ill) y formaldehido para dar el compuesto de fOrmula (205). Como alternativa, el compuesto de fOrmula (205) puede obtenerse tratando el compuesto de formula (204) con una base, como por ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, LiOH, iPr2NH, y LDA, y a continuaciOn haciØndose reaccionar con formaldehido at. La ciclizaciOn intramolecular por reacciOn de Mitsunobu da el compuesto de formula (I) de Ia invenciOn donde Q es O- y k

es 1.

Como alternativa, el compuesto de fOrmula (I) de la invenciOn donde Q
es -0-, -NR5- o -S- y k es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general descrito a continuaciOn en el ESQUEMA DE REACCION 3. ESQUEMA DE REACCION 3

R3

R3b

(203)

(R2)
q qn

R1

Formula (I)

La ciclizaciOn intramolecular del compuesto de formula (203) por
reacciOn de Mitsunobu da el compuesto de formula (I) de la invenciOn donde Q es -0- y k es 0.
Coma alternativa, el compuesto de fOrmula (I) de la invención donde 0

97

es -0-, j es 0 y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el ESQUEMA DE REACCION 4.

ESQUEMA DE REACC ION 4 R3

R3a 2 0 HO. 2 R3b HO). R3b (R) J+ RMgX R3c + ZN-O R3 (402) H -- o
R (403) (401) (101) H R3 HO. - (R2) -.
3d N (404) H R3

L

(R2)P HO JJCR3c
R3d

N (405) H
R3

-- (R 2

1A3d

R3

N (406) H

R3

R1 -X /

0. R3b
(407) (R1)p\._
3d

El
Formula (I)

El compuesto fenol de formula (401) se trata con un reactivo de Grignard
de fOrmula (402) a baja temperature (0 °C) pare formar el intermediario haluro de fenoximagnesio que reacciona con el grupo cetocarbonilo del compuesto

98

satina de fOrmula (101) en un solvente, como por ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, tetrahedrofurano, cloruro do metileno o tolueno, para dar el compuesto heterociclico de formula (403). El compuesto de fOrmula
(404) puede obtenerse despuØs de la eliminaciOn del grupo hidroxilo del cornpuesto heterociclico tratando el compuesto de fOrmula (403) con un silano como por ejemplo trietilsilano, El compuesto de fOrmula (404) tambiØn puede
obtenerse tratando el compuesto de fOrmula (403) con SOCl2/NEt3 seguido por
reducciOn con polvo de Zn. El compuesto (404) se trata con un compuesto
sililo, como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, cloruro de
trimetilsililo, para generar el intermediario sililØter que se trata con
trifluorometansulfonato de iterbio (Ill) y formaldehido para dar el compuesto de
49 formula (405). Como alternativa, el compuesto de fOrmula (405) puede obtenerse tratando el compuesto de fOrmula (404) con una base, como por
ejemplo, sin que esto constituya limitaciOn alguna, LiOH, 1Pr2NH, y LDA, y a
continuación haciØndose reaccionar con formaldehido at. La ciclizaciOn
intramolecular por reacciOn de Mitsunobu da el compuesto de fOrmula (406)
que puede alquilarse con un compuesto con cloro o bromo de formula (407)
para dar el compuesto de formula (I) de la invenciOn donde Q es -0-, j es 0 y k es 1.

Las siguientes Preparaciones tienen como objeto intermediarios
utilizados en la preparaciOn do los compuestos de fOrmula (I), y los siguientes Ejemplos tienen como objeto la preparaciOn y la evaluaciOn de compuestos de formula (I).

PREPARACION 1

Sintesis de 3(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)3-(hidroximetil)-1-pentil-1 3-

99

dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona
A Sintesis de 1 -pentil- 1
A una suspensiOn de hidruro de sodio en N,N-dimethformamida anhidra (40,0 mL) se agregO 1H-pirroto[2,3-b]pirithna (5,00 g, 42,4 mmol) a 0°C La mezcla de reacciOn se agitO durante 0,5 h, y luego se agregO 1-bromopentano (9,25 g, 61,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, se neutralizO con agua (20,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgÆnicascombinadas se lavaron con agua (3 x 50,0 mL), se secO sobre sulfato de sodio anhidro y se filtrO. El filtrado se concentró at vacio a sequedad para dar el compuesto del tltulo (8,00 g, 100%) como un aceite color amarillo pÆlido: 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 8,29 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, ODd3) 5 147,4, 142,6, 128,6, 127,9, 120,6, 115,5, 99,2, 44,6, 30,1, 29,0, 22,4, 13,9.
B Sintesis de 1 -pentil-1 H-pirrolo[23-b1piridin-2,3-diofla
Un batOn de 2 bocas (1 L) se cargO con 1 -pentil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina (17,4 g, 92,6 mmol) en dimetilsutfOxido anhidro (300 mL) y se burbujeO con nitrógeno. A la soluciOn de reacciOn se agregó N-bromosuccinimida (34,3 g, 193 mmol) en porciones a to largo de 15 min a 0 Oç La mezcla de reacciOn se calentO a 60 °C durante 6 h y despuØs a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacciOn se diluyO con agua (200 mL) y se agitó durante 0,5 h y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgÆnicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentrO at vaclo a sequedad para dar el compuesto del titulo como un sólido color amarillo, que se cristalizó desde Łter comoun sOlido color anaranjado

100

(14,6 g, 72%): 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 8,41 (dd, IH), 7,78 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 3,79 (t, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCI3)6219,1, 182,2, 1640, 158,2, 155,8, 132,8, 119,4, 112,0, 39,3, 28,9, 27,2, 22,3, 13,9.
C. Sintesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-t3-benz0dioX0l-5D-1 -pentil-t3 dihidro-2H-irroto23-bk’iridin-2-0fla
A una sokiciOn de 1,3-benzodioxol-5-ol en THF (40,0 mL) se agregO una solución de cloruro de iso-propilmagnesio (7,90 mL, 15,9 mmoL 2,0 M en THF) por goteo a 0 00 a lo largo de 5 mm. La mezcla de reacciOn se agitO durante 30 min y al cabo de este tiempo se formó un precipitado incoloro. Una vez eliminado el solvente bajo presiOn reducida, el residuo se disolviO en dclorometano anhidro (40,0 mL) y se enfriô a 0 °C y luego se agregó una so}ución de I-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2,3-diona (1,84 g, 8,44 mmol) en diclorometano (10,0 mL). La mezcla de reacción se agitO a temperatura ambiente durante 16 h y se neutralizO con solución saturada de cloruro de amono (30,0 mL). La fase orgÆnica seseparó y se lavO con açjua (3 x 25,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhdro y se filtrO. El filtrado se concentrO al vaclo a sequedad. El residuo se cristalizó desde acetato de etilo y Øter para dar el compuesto del tItulo (2,20 g, 73%) como un sOlmdo color beige: 1H NMR (300 MHz, ODd3) 6 8,29 (dd, IH), 7,74 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 3,78 (d, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 4H), 0,85 (d, 3H); 130 NMR (75 MHz, DMSO-d6) 5 176,9, 157,7, 148,9, 147,3, 147,2, 139,7, 131,1, 127,7, 119,3, 118,3, 107,1, 101,1, 97,8, 74,6, 407, 29,0, 27,0, 22,3, 14,4; MS (ES+) m/z 357 (M + 1).

1 0 1

D. Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1--peflth--1,3-dihidro-2H pirrolol2,3-blpiridin-2-ona
A una soluciôn de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentll-13-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (4,00 g, 11,2 mmol) en diclorometano anhidro (80,0 mL) se agregó diisopropiletilamina (6,10 mL) y cloruro de tionilo (2,77 g, 23,5 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitÆ a0 ° C durante 1 h y se concentrO al vaclo a sequedad. El residuo se disolviO en THF/ÆcidoacØtico (7:3, 100 mL) y luego se agregO polvo de Zn (3,08 g, 47,1 mmol) en una porciOn. La mezcla de reacciOn se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtrO y el residuo se lavô con acetato de etilo (30,0 mL). El filtrado se concentrô al vaclo a sequedad. El residuo se disolviO en acetato de etilo (200 mL), se lavô con cloruro de amonio saturado (3 x 50,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtrô. El filtrado se concentrô al vacio a sequedad. El residuo se sometiô a cromatografla en columna para dar el compuesto del titulo (2,92 g, 76%): 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 8,64 (br, IH), 8,26 (d, 1H), 7,52 (d, IH), 7,05 (dd, IH), 6,53 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 21-1), 1,33-1,28 (m, 4H), 0,85 (t, 31-1); 1.30 NMR (75 MHz, CDCI3) 3 178,5, 157,4, 150,9, 147,8, 147,5, 141,6, 133,2, 121,7, 118,7, 114,1, 106,4, 101,2, 101,1, 46,5, 39,8, 28,9, 27,3, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 341 (M + 1).
E. Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzothoxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1 -entii-1,3-dihidro-2H-pirrolo123b1iridin-2-ona
A una soluciOn de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin2-ona (2,75 g, 8,08 mmol) en diclorometano anhidro (40,0 mL) se agregaron trietilamina (4,91 g, 48,5 mmol) y clorotrimetilsilano

102

(3,51 g, 32,3 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacciOn se agitO a 0 ° C durante 2 h y se diluyÆcon diclorometano anhidro (50,0 mL). La fase orgÆnicase lavO con agua (2 x 25,0 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se fUtrO. El filtrado se concentró al vacio a sequedad. El residuo gomoso marrOn se disolviô en THF (40,0 mL) y luego se agregó soluciOn de formaldehido (220 mL, 80,8 mmol, 37 % en peso en agua) y trifluorometansulfonato de iterbio (III) (1,25 g, 2,02 mmol). La mezcla de reacciOn se agitO a temperatura ambiente durante 36 h y se diluyO con diclorometano (100 mL). La fase orgªnica se lavó con NaHCO3 saturado (50,0 mL), cloruro de amonio saturado (50,0 mL) y agua (50,0 mL), se secô sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacio a sequedad pam dar el compuesto del tItulo (2,85 g, 98%): 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 10,02 (s, 1H), 8,29 (dd, IH), 7,72 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,37 (dd, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,25 (br, 1H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCI3) d 179,9, 156,6, 152,3, 148,4, 147,5, 141,5, 133,8, 124,3, 118,7, 111,3, 107,9, 101,9, 101,4, 64,3, 59,1, 39,9, 31,6, 27,2, 22,3, 13,9; MS(ES+)m/z371,1 (M + 1).

PREPARACION 2

Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-i})-3-(hidroximetil)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona
A Sintesis de 1-entil-1H-irrolo[32-bliridina
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1A, y
realizando variaciones no criticas utilizando I H-pirrolo[3,2b1piridina en lugar de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, se obtuvo el compuesto del tItulo (75%) como un aceite color amarillo: 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 8,39 (d, 1H), 7,56 (d, 1H),

72(.)

103

7,25 (d, 1H), 7,05-7,01 (m, IH), 6,63 (d, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 4H), 0,81 (t, 3H); 130 NMR (75 MHz, CDCI3) d 146,8, 142,9, 131,0, 128,9, 116,5, 116,1, 102,0, 46,6, 30,0, 29,0, 222, 14,0; MS (ES+) m/z 189,3 (M + 1).
B Sintesis de 1-pentil-1 H-pirrolof3,2-blpiridiri-2,3-diona
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1 B, y
realizando variaciones no criticas utilizando 1 -pentil- IH-pirrolo[3,2-b]piridina en lugar de 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-bpiridina, se obtuvo el compuesto del titulo (44%) como un sóUdo color amarillo: Rf = 0,22 (acetato de etilo/hexano, 30%).
C. Sintesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1 3-
dihidro-2H-pirrolo[3,2-blpiridin-2-ona
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1 C,
realizando variaciones no criticas utilizando 1-pentil-1 H-pirrolo[3,2-b]piridin-2,3-diona en lugar de 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del tItulo (71%) como un sOlido color amarillo pÆlido: 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 5 8,17 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,82 (d, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); 130 NMR (75 MHz, CDCI3) 174,8, 153,3, 151,0, 149,0, 141,8, 141,0, 137,0, 124,8, 116,3, 115,3, 106,8, 101,9, 101,4, 77,5, 40,3, 28,9, 26,8, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 357,5 (M + 1), 339,5 (M - 17).
D. Sintesis de 3-16-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-ift-1 -pentil-1 3-dihidro-2H-

Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1 ID, y
realizando variaciones no criticas utilizando 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1 3-benzodioxol-5-il)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b}piridin-2-ona en lugar de

, p7

104

3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-U)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona, se obtuvo el compuesto del titulo (50%): MS (ES+) m/z 341,1 (M+1).
E. Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroXimetil)-1 -entil-1 3-dihidro-2Hpirroto[3,2-b1rridin-2-ofla
A una soluciôn de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin--2-ona (1,60 g, 4,70 mmol) en tetrahid rofurano anhidro (30,0 mL) se agregó una soluciôn de diisopropilamida de litio preparada previamente (10,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 mL) a -78 La mezcla de reacción se agitO a -78 00 durante 0,5 In y luego se agregó para-formaldehido (0,85 g, 28,2 mmol) en una porción. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y Se neutralizO con cloruro de amonio saturado (20,0 mL). Una vez eliminado el solvente orgànico bajo presiOn reducida, el residuo se thluyô con acetato de etilo (50,0 mL). La fase orgÆnicase lavó con salmuera (30,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtrô. El filtrado Se concentró al
vacio a sequedad para dar el compuesto del titulo (1,95 g, 100%): 1H NMR
(300 MHz, CDCI3) 5 8,22 (dd, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H),
5,83 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,83-3,61 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,39-1,29 (m,
4H), 0,89 (t, 3H).

PREPARACION 3

, Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1 3-dihidro-2H-pirrolo{3,2-c]piridin-2-ona
A. Sintesis de 1-pentil-1 H-pirrolo{3,2-cllirid in-2,3-diona
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1A, y
realizando variaciones no criticas utilizando 1 H-pirrolo[3,2-c]piridin-2,3-dion a

105

(vease Rivalle, C., et al, J. Heterociclic Chem. (1997), 34:441)en lugarde 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, se obtuvo el compuesto del titulo (36%): 1H NMR (300 MHz, 8,71-864 (m, 2H), 6,90 (d, IH), 3,71 (t, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); MS (ES+)m/z219,3 (M + 1).
B. SIntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5ift-1-pentil-1 dihidro-2H-pirrolo. 2-cIpiridin-2-ona
A una soluciOn de 1,3-benzodioxol-5-ol (0,27 g, 1,90 mmol) en THF (10,0
mL) se agregó cloruro de iso-propilmagnesio (0,97 mL, soluciOn 2 M en THF, 1,90 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se dejO en agitaciôn a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó 1-pentil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2,3-diona (0,21 g, 0,96 mmol). La mezcla resuitante se agitO a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizO can cloruro de amonio saturado (20,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 mL). Las fases orgànicas combinadas se secaron sobre suifato de sodlo anhidro y se fiitrÆ. El filtrado se concentrO al vaclo. El residua se sometiO a cromatografla en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del titulo (0,52 g, 40%) como un sólido bianco: pf 193-195 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d) 6 9,12 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 (s, IH), 5,93-5,87 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, DMSO-d6) 6 177,0, 151,4, 150,6, 148,5, 147,3, 143,4, 140,0, 128,6, 119,6, 107,1, 104,6, 101,2, 97,8, 73,9, 28,9, 26,8, 22,4, 14,4; MS (ES+) m/z357,2 (M + 1).
C. Sintesis de 3-(6-hidroxi-1 3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-13-dihidro-2H-pirrolo[3,2-clpiridin-2-ona
Una mezcla de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-ii)-1-pentil-1 3-

106

di hid ro-2H-pErrolo[3,2-c]piridin-2-ona (0,15 g, 0,42 mmol), trietilsUano (1,60 mL, 10,0 mmol) y ªcido trifiuroacØtico (0,74 mL, 10,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyO con acetato de etilo (100 mL), se IavO con agua, se secó sobre sulfato do sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentrO a! vaclo. El residuo se triturO con dietilØter para dar el compuesto del titulo como un sOlido blanco (no estable, se tornó rojo a! aire): MS (ES+) m/z 341,4 (M + 1).
D. Sintesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentU-1 3-dihidro-2H-rirroloJ32-c1riridin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 2E, y
realzando variaciones no criticas utilizando 3-(6-hidroxi.1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentU-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona en lugar do 3-(6-hidroxi-1 benzodioxol-5-iI)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona, se obtuvo el compuesto del titulo: MS (ES+) m/z 371,4 (M + 1).

PREPARACION 4

Sintesis de 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(hidroximetil)-4-pentiI4,6-dihdro-5H-tieno[3,2-b]prroI-5-ona
A. Sintesis de N-3-tienjjpentanamida
A una soluciôn de tiofen-3-amina (vease Galvez, C., et at, J. Heterocicl.Chem. (1984), 21:393-5) (5,70 g, 57,0 mmol) y trietilamina (5,82 g,
. 58,0 mmol) en diclorometano (100 mL) se agrego cloruro de pentanoilo (6,93 g, 57,0 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitO a temperatura
ambiente durante la noche y se neutralizO con agua (50,0 mL). La fase
orçjAnica so secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtrO. El filtrado se
concentrO al vaclo a sequedad para dar el compuesto del titulo: MS (ES+) m/z

2Ø)

107

184,3 (M + 1).
B. Sintesis de N-pentltiofen-3-amina
A una soluciOn de N-3-tienilpentanamid a (13,4 g, 73,0 mmol) en THF
(200 mL) se agrego LiAIH4 (3,50 g, 100 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 60 °C durante 1 h. DespuØs de enfriar a temperatura ambiente, la reacciOn se neutralizô por adic,ón de sulfato de sodio saturado por goteo hasta que el color cambiara de verde a blarico y se diluyO con THF (200 mL). La mezcla de reacciôn se filtró a travØs de celite y el filtrado se concentró al vacio a sequedad. El residuo Se sometiô a cromatografia en columna para dar el compuesto del tItulo (9,70 g, 79%): MS (ES+) m/z 170,3 (M + 1).
C. Sintesis de 4-pentil-4H-tienoF3,2-blDirrol-5,6-diona
A una solución de N-pentiltiofen-3-amina (7,30 g, 4,30 mmol) en Łter
(50,0 mL) se agregO una soluciOn de cloruro de oxalilo (6,00 mL, 42,0 mmol) en Øter (50,0 mL) lentamente a 10 C. La mezcla de reacciôn se agitO a temperatura ambiente durante 3 h y se neutralizô con agua fria. La fase orgÆnicase separO, se secO sobre sulfato de sodlo anhidro y se filtrO. El filtrado se concentró al vacio a sequedad. El residuo se sometiO a cromatografia en columna para dar el compuesto del titulo (5,10 g, 53%): MS (ES+) m/z 246,3 (M + 23).
D. Sintesis de 6-hidroxi-6-(6hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-
dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARACION 1C, y
realizando variaciones no criticas utilizando 4-pentil-41-1-tieno[3,2-b]pirrol-5,6-diona en lugar de 1-pentil-IH-pirrolo{2,3-b]piridin-2,3-diona, se obtuvo el

’3)

108

compuesto del titulo (26%) como un sólido color verde: MS (ES+) m/z 384,4 (M +23).
F. Sintesis de 6-(6-hidroxi-1,3benzodioxol-5-il)-4-IJentil-4,6-dihidrO-5H-tieno[3,2-bpirrol-5-ona
A una soluciOn de 6-hidrox-6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-thhidro-5H- tieno[32-b]pirrol-5-ona (1,71 g, 4,70 mmol) en CH2Cl2 (30,0 mL) se agregaron 6cido trifluoroacØtico (6,00 g, 52,6 mmol) y trietilsilano (5,00 g, 43,0 mmol) a 0 T. La mezcla de reacciOn se agitO a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyO con CH2Cl2 (50,0 mL). La mezcla se lavO con agua (2 x 50,0 mL), se secO sobre Na2304 y se filtrO. El filtrado Se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografia en columna para dar el compuesto del titulo (0,80 g, 49%) como un sOlido color verde: MS (ES+) m/z346,4(M + 1).
F. Sintesis de 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-iD-6-(hidroximetil)-4-PefltIl-46-dihidro-5H-tieno{3, 2-b1irrol-5-ona
Siguiendo el procedimiento descrito en la PREPARAC!ON 1E, y
realizando variaciones no criticas utilizando 6-(1, 3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-bjpirrol-5--ona en lugar de 3-(6-hidroxi1,3-benzodioxol-5-il)-1 -pentil-1,3-dihidro2H-pirrolo[2,3-b1piridin-2-ofla, se obtuvo el compuesto del titulo (10%): MS (ES+) m/z 376,1 (M + 1), 398,5 (M + 23).

2?

109

EJEMPLO 1

Sintesis de 1 -pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3’-pirrolO[2,3-b]Piridin]- 2(1 ’H)-ona

A una mezcla de trifenilfosfina (2,61 g, 9,95 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,73 g, 9,95 mmol) en THF anhidro (100 mL) se agregô lentamente una solucion de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1 -pentil-1 3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-Ofla (2,85 g, 7,69 mmol) en THF anhidro (50,0 mL) a 0 °C. La solución de reacción color marrón se agitO a temperatura ambiente durante 16 h y se neutralizó con cloruro de amonio saturado (50,0 mL). El solvente orgânico se eliminO bajo presiOn reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La solución orgânica Se secó sobre
sulfato de sodio anhidro y se filtrO. El filtrado se concentrO al vacio a sequedad.
El residuo se sometió a cromatografia en columna para dar el compuesto del
tItulo (1,45 g, 54%), que se trituró con Øter y hexano para dar un sólido incoloro:
pf 126-127 °C; 1H NMR (300 MHz, CDCl:) 8,18 (dd, IH), 7,54 (dd, 1H), 7,01
(dd, 1H), 6,666 (s, 1H), 6,25 (s, IH), 5,89 (d, 1H), 4,71 (ABq, 2H), 3,68 (t, 2H),
. 1,70-1,60 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,82 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCI3) 176,9, 156,8, 156,0, 149,0, 147,9, 142,3, 132,0, 126,7, 119,3, 119,2, 103,4,
101,9, 93,8, 79,7, 57,4, 39,3, 28,9, 27,1, 22,2, 14,3; MS (ES+, m/z) 353 (M + 1).

EJEMPLO 2

Sintesis de 1 -pentilspiro[furo[2,3-t][1,3]benzodioxol-7,3-pirrol0[3,2b]piridifl]- 2’(l ’H)-ona

A una soluciOn 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (1,95 g, 4,70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 mL) se agrego trifenUfosfina (2,06 g, 7,88 mmol) / azodicarboxilato de diisopropilo (1,59 g, 7,88 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se neutralizO con cloruro de amonio saturado (20,0 mL). Una vez eliminado el solvente bajo presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (30,0 mL). La fase orgÆnica selavó con salmuera (3 x 15,0 mL), se secó sabre sulfato de sodio anhidro y se filtrO. El filtrado se concentrO al vacio a sequedad. El residuo se sometió a cromatografla en columna de gel de silice eluyerido con acetato de etilo/hexano (35%) para dar 1,20 g de sôlido color amarillo, que se purificó adicionalmente en HPLC con una columna de fase reversa para dar el compuesto del titulo (0,09 g, 8%) como un sOlido color amarillo: 1H NMR (300 MHz, 8,21 (dd, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,07 (s, IH), 5,83 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); 13C NMR (75 MHz, CDCI3) 5 175,9, 156,4, 152,7, 149,1, 143,9, 142,3, 137,8, 123,4, 117,8, 114,9, 102,6, 101,5, 94,0, 78,3, 58,7, 40,2, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 353,3 (M # 1).

EJEMPLO 3

Sintesis de 1 -pentilspiro[furo[2,3f][1,3]benzodioxoI-7,3-pirroIo[3,2-C]Pirdifl]- 2(1 H)-ona

NO

Siguendo el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1, y realizando variaciones no criticas utilizando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxoI5-i)-3-(hidroximetil)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]plridin-2-ona en lugar de hidroxi-1,3-benzodioxol-5-U)-3-(hidroximetil)-1 -pentil-1,3-dihidro-2H-pirroio[2,3 b}piridin-2-ona, se obtuvo el compuesto del titulo: 1H NMR (300 MHz, CDCI3) 5 8,51 (br, IH), 8,28 (br, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,51 (s, IH), 6,08 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,86-3,60 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,44-1,27 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); C NMR (75 MHz, CDCI3) 5 177,0, 156,0, 150,7, 149,6, 149,4, 143,1, 142,6, 117,7, 113,9, 102,6, 101,7, 93,9, 80,0, 56,7, 40,7, 28,9, 27,1, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 353,4 (M + 1).

112

EJEMPLO 4

Sintesis de 4’-pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,6-tieno[3,2-b]pirrol]-
5’(4’H)-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1, y realizando
variaciones no criticas utiUzando 6-(6-hidroxi-1, 3-benzodioxol-5-il)-6-(hidroximetil)-4-pentil-4,6-thhidrO-5H-tieflO[3,24IPirrOl5Ona en lugar de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pefltiM,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-

40 b]piridin-2-ona, se obtuvo el compuesto del titulo (13%): 1H NMR (300 MHz,
DMSO-d) 7,30 (d, IH), 6,79 (d, IH), 6,46 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,88-5,83 (m,
2H), 4,86 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 1,73-1,11 (m, 6H), 0,88 (t,
3H); MS (ES+) m/z 358,3 (M + 1).
ENSAYOS B1OLOGICOS

En el arte se conocen diversas tØcnicas para evaluar la actividad de los
compuestos de la invención. Para comprender mÆsfÆcilmente la invención, se incluyen los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos se incluyen solo con fines ilustrativos y que no deben interpretarse como limitativos de la invención de manera alguna.

140 EJEMPLO BIOLOGICO 1

Ensayo de flujo entrante de guanidina (ensayo in vitro)
Este ejemplo describe un ensayo in vitro para analizar y determinar el perfil de agentes de ensayo contra canales de sodio humanos o de rata

’WI

113

expresados en forma estable en cØlulas de origen endôgeno o recombinante. El ensayo tamblØn es ütii pare determinar la 1050 de un compuesto bloqueante de canales de sodio. El ensayo se basa en el ensayo de flujo de guanidina descrito por Reddy, Ni., et al., J. Med. Chem. (1998), 41(17):3298-302.
El ensayo de flujo entrante de guanidina es un ensayo de flujo con radiotrazador que se usa para determiner la actividad del flujo iOnico de los canales de sodio en un formato de microplacas de alto rendimiento. El ensayo use clorhidrato de 14C-guanidina en combinaciOn con diversos moduladores de los canales de sodio, para evaluar la potencia de los agentes ensayados. La potencia se determina mediante el cÆlculo de IC50. La selectividad se determina comparando la potencia del compuesto pare el canal de interØs con respecto a otros canales de sodio (tambiØn liamada ’perfil de selectividad’). Cada uno de los agentes es evaluado con cØlulas que expresan los canales de interØs. Los canales de sodio activados por tensiOn, son sensibles o no sensibles a TTX. Esta propiedad es UtiI pare evaluar las actividades de un canal de interØs cuando reside en una poblaciOn mixta con otros canales de sodio. En la siguiente Tabla 1 se resumen las lineas celulares ütiles para identificar una determinada actividad de los canales en presencia o ausencia de TTX.

0

114

TABLA 1

LNEA Expresión de ARNm Caracterización funcional CELULAR

CHO-K1 (Ovario La expresiOn de El aumento de 18-20
de hamster Na1.4 se demuestra por RT- veces en flujo entrante de [14C]
chino; linea PCR Guanidina se bloqueO
celular huØsped No se detectO completamente usando TTX.
recomendada) ninguna otra expresióri de (Navi.4 es un canal sensible a
nümero de TTX)
acceso ATTC
CCL-61

L6 (cØlulas de Expresión de Nav1.4 El aumento de 10-15
mioblasto de 1.5 veces en el flujo entrante de
rata) ATTC [14C]Guanidina se bloqueo sOlo
Nümero CRL- parcialmente usando TTX
1458 ta1.5 es resistente a TTX
SH-SY5Y ExpresiOn publicada El aumento de 10-16
(Neuroblastoma de Na1.9 Na1.7 (Blum et veces en el flujo entrante de
humano) ATTC al) [14C] Guanidina por encima del
NUmero CRL- nivel basal, se bloqueo
2266 parcialmente usando TTX

(a/19 es..esistente aJTX___
SK-N-BE2C (una ExpresiOn de NaV1.8 EstimulaciOn de cOlulas
linea celular de BE2C con piretroides da como
neuroblastoma resultado un aumento de 6

humano ATCC veces del flujo entrante de [4C]
NUmero CRL- Guanidina por encima del nivel
2268) basal.
TTX bloqueO el flujo
entrante parcialmente (NaV1.8
_____- es resistente a TTX)

PCI 2
(feocromocitoma
de rata) ATTC
NUmero CRL-
1721

115

ExpresOn de Na1.2 El aumento de 8-12-
veces en el flujo entrante de
[14C] Guanidina se bloqueó
totalmente usando TTX.

(Na1.2 es un canal sensible a

TambiØn Os posible emplear cØlulas recombinantes que expresan estos canales de sodio. La clonación y propagación de cØlulas recombinantes son conocidas para los especiatistas del arte (vØase, por ejemplo, Klugbauer, N, et a)., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90; y Lossin, C., et a)., Neuron (2002), 34, pp. 877-884).
Las cØlulas que expresan el canal de interØs so cultivan de acuerdo con
el proveedor o en el caso de una cØlula recombinante en la presencia de medios de cultivo selectivos G418 (Gibco/lnvitrogen). Las cØlulas so disocian de los recipientes de cultivo con una soluciOn enzimâtica (1X) Tripsina/EDTA (Gibco/lnvitrogen) y Se analiza su densidad y viabilidad usando un hemocitómetro (Neubauer). Las cØlulas disociadas se lavan y vuelven a suspender en sus medios de cultivo y luego se plaquean sobre Scintiplates (Beckman Coulter Inc.) (aproximadamente 100.000 cØlulas/ cavidad) y so incuba a 37 °C15 % 002. durante 20-24 horas. DespuØs de lavar extensivamente con una solución sauna con bajo contenido do sodio amortiguada con HEPES (LNHBSS) (cloruro de colina 150 mM, HEPES 20 nM (Sigma), cloruro de calcio 1 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de magnesio 1 mM, glucosa 10 mM) se agregan agentes diluidos con LNHBSS en cada cavidad. (Se pueden usar concentraciones diversas del agente de pruoba). La mezcla de activación/radiomarcado contiene aconitina (Sigma) y clorhidrato de 14C-guanidina (ARC).

116

ulas con agente de prueba y la mezcla de
activación/radiomarcado, las Scintiplates se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. DespuØs de la incubaci6n, las Scintplates se lavan exhaustivamente con LNHBSS suplementado con guanidina 10 mM (Sigma). Las Scintiplates se secan y luego se cuentan usando un WaUac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La capacidad del agente evaluado para bloquear la actividad de los canales de sodio se determina comparando la cantidad de 14C-guanidina presente dentro de las cØlulas que expresan los distintos canales de sodio. En base a estos datos, se pueden usar diversos cÆlculos, tal como se describe en otra secciôn de la presente memoria descriptiva, para determinar Si un agente evaluado es selectivo para un canal

de sodio determinado.

El valor de IC50 de un agente de prueba para un canal de sodio especifico se puede determinar usando el mØtodo general precedente. Se puede determinar el valor de la IC50 usando una curva de 3, 8, 10, 12 a 16 puntos por duplicado o triplicado con una concentraciOn inicial de 1, 5 o 10 pM diluida en serie con una concentraciOn final que alcanza los rangos sub-nanomolar, nanomolar y micromolar inferior. Tipicamente, la concentraciOn correspondiente al punto medio del agente de prueba se fija en 1 pM, y se aplican concentraciones consecutivas mayores o menores de media concentraciOn (por ej. 0.5 pM; 5 pM y 0,25 pM; 10 pM y 0,125 pM; 20 pM etc.). La curva de IC50 se calcula usando el Modelo Logistico de 4 parÆmetros o la fOrmula del Modelo Sigmoidal de Dosis-Respuesta (ajuste = (A+((B-A)/(1 +((C/x)AD)))).
La cantidad de aumentos de selectividad, el factor de selectividad a

7

mUltiplo de selectividad se calcula dividiendo el valor de IC50 del canal de sodio evaluado por el canal de sodlo de referencia, por ejemplo Navi.7.
EJEMPLO BIOLOGICO 2

Ensayo electrofisiológico (Ensayo in vitro)
Se cultivaron cØlulas que expresan el canal de interØs en un medio de cultivo DMEM (Gibco) con G418 0,5 mg/ml, PSG +1-1% y suero fetal bovino inactivado por calor 10% a 3700 y 002 5%. Para los registros electrofisiolªgicos, las cØlulas se plaquearon sobre bandejas de 10 mm.
Los registros de cØlulas completas se examinaron segUn los mØtodos establecidos de amplificación con fijación de voltaje (Bean et al., op. cit.) usando un amplificador Axopatch 200B y software Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se condujeron a temperatura ambiente. Los electrodos pulieron al fuego hasta resistencias de 2-4 Mohm. Los errores de voltaje y artefactos de capacitancia se minimizaron mediante compensaciOnn de resistencia en serie y compensaciOn de capacitancia, respectivamente. Los datos se adquirieron a 40 kHz y se filtraron a 5 kHz. La soluciOn externa (bano) consistIa de: NaCl (140 mM), KCI (5 mM), Cad2 (2 MM), MgCl2 0 mM), HEPES (10 mM) a pH 7,4. La soluciOn interna (pipeta) consistia de (en mM): NaCl (5), CaCl2 (0,1) MgCl2 (2), OsCI (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), a pH 7,2.
Para estimar la afinidad en estado estacionarlo de los compuestos para
los estados de reposo e inactivado del canal y K, respectivamente), se utilizaron pulsos prueba de 12,5 ms para despolarizar los voltajes de 60 a +90 mV desde un potencial de retención de 110 mV para construir relaciones corriente-voltaje (curvas I -V). Se usó un voltaje cerca del pico de (a curva IV(

118

30 a 0 mV) como el pulso de prueba durante el resto del experimento. Luego se construyeron las curvas de inactivación en estado estacionario (disponibilidad) midiendo la corriente activada durante un pulso de prueba de 8,75 ms despuØs de pulsos de acondicionamiento de 1 segundo a potenciales en un rango de entre 110 y 10 mV. Con el fin de monitorear los canales en el estado estacionario, se creO un protocolo de "diario" Unico con un potencial de retenciOn de 110 mV para registrar la corriente en estado de reposo (pulso de prueba de 10 ms), la corriente despuØs de una desactivaciOn rÆpida (pre-pulso de 5 ms de 80 a 50 mV seguido por un pulso de ensayo de 10 ms) y la corriente para diversos potenciales de retenciOn (rampa de 35 ms de prueba de los niveles de pulso), Los compuestos se aplicaron durante el protocolo "diario"

0 y el bloqueo se monitoreO a intervalos de 15 s.
Una vez equilibrados los compuestos, se determinO la dependencia del voltaje de la inactivaciOn en estado estacionario en la presencia del compuesto. Los compuestos que bloquean el estado de reposo del canal disminuyeron la corriente producida durante los pulsos de prueba de todos los potenciales de retenciOn, mientras que los compuestos que primariamente bloqueaban el estado inactivado disminuyeron la corriente producida durante los pulsos de prueba a potenciales mÆs despolarizados. Las corrientes en el estado de reposo (lrposo) y las corrientes durante el estado inactivado (lnactvado) se usaron para calcular la afinidad con el estado estacionario de los compuestos. En base al modelo de inhibición de Michaelis-Menton, se calcularon los valores de Kr Y Kj como la concentración de compuesto necesarlo para causar un 50% de inhibición del Ircpo o del lnactivado, respectivamente.
% inhibición

0

119

[Droga]h + K,, h
Vmax es el indice de inhibición, h es el coeficiente de Hill (para sitios de interacción), Km es la constante de Michaelis-Menten y [Droga] es la concentración del compuesto evaluado. A una inhibici6n del 50%(/2VrrÆx) del Ireposo 0 linactivado, Ia concentraciôn de la droga es numØricamente igual a la K,0 y se aproxima a Kr y K, respectivamente.
EJEMPLO BIOLOG 1003

Analgesia inducida por bloqueantes de los canales de sodia
Ensayo de retirada de la cola ante un estimulo tØrmico
En este ensayo, se observe el efecto analgØsico producido por la administración de un compuesto de la invenciOn a travØs de la retirada de la cola inducida por calor en ratones. La prueba incluye una fuente de calor que consiste en una lÆmparaproyectora con un haz de luz enfocado y dirigido hacia un punto de la cola del ratón bojo ensayo. Los tiempos de latencia de la retirada de la cola, que se estimaron antes del tratamiento con la droga y coma respuesta a un estimulo tØrmico nocivo, es decir, el tiempo de respuesta entre
la aplicaciOn de calor radiante sabre la superlicie dorsal de la cola y el
movimiento de la cola, se midieron y registraron a los 40, 80, 120 y 160

mm utos.

Cuando Ilegaron las ratas, fueron transferidas a una habitación de
cuarentena especial con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas invertido
40 (apagado de tuces a las 9:00 horas) y se dejO que se habituaran durante por Ia menos 4 dias antes de cualquier manipulaciOn y usa. Durante la primera parte
de este estudio, se sometió a 54 animales a una determinación del tiempo de
Iatencia de la retirada de la cola una vez por dia durante dos dIas consecutivos.

120

Estos animales fueron asignados luego aleatoriamente a uno de los 11 grupos de tratamiento distintos que incluian un control de vehiculo, un control de morfina y se administraron 9 compuestos a 30 mg/kg par via intramuscular. DespuØs de administrar la dosis, los animales eran monitoreados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad, por ejemplo temblor a apopiejia, hiperactividad, respiraciOn superficial, rÆpida a deprimida e imposibilidad de aparearse. El tiempo de incubaciôn óptimo para cada compuesto se determinO par anÆlisis regresivo. La actividad analgesica de los compuestos evaluados se expresó coma un porcentaje del efecto mâxirno posible (%MPE) y se calculó usando la siguiente fOrmula:
Latencia postdroga - Latencia predroga
%MPE --------------------X100%
Tiempo de core (10 s) - Latencia predroga
donde:

Latencia postdroga= el tiempo de latencia de cada animal tornado antes
de que retire la cola (flick) de la fuente de calor despuØs de recibir la droga. Latencia predroga= el tiempo de latencia de cada animal tornado antes
de que retire la cola de la fuente de calor sin haber recibido la droga.
Tiempo de corte (10 s)= es la exposición maxima a la fuente de calor.
Prueba de formalina para el dolor agudo
La prueba de formalina se utiliza como modelo animal de dolor agudo. Cuando flegaron las ratas, Østas se transfirieron a una habitación de cuarentena especial con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas invertido (apagado de luces a las 9:00 horas) y se las dejO habituar durante por lo menos 4 dias antes de cualquier manipulaciOn y uso. En la prueba de formalina, los

121

animales se habituaron brevemente a la cAmara de ensayo de Plexiglass el dia previo al experimento durante 20 minutos. El dia de la prueba, los animates recibieron at azar inyecciones con los productos de ensayo. Treinta minutos despuØs de la administración de la droga, se inyectaron 50 il de formalina 10% por via subcutÆnea en la superficie plantar de la pata trasera de de las ratas. La adquisiciOn de dabs de video comenzO inmediatamente despuØs de administrar la formalina, con una duración de 90 minutos.
Las imàgenes fueron capturadas usando el software Actimetrix Limelight
que guarda archivos con la extension *.11ii, y luego los convierte en el cOdigo MPEG-4. Los videos fueron analizados luego usando el software para anØlisis del comportamiento "The Observer 5.1", (Version 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Paises Bajos). El anàlisis del video se efectuO observando el comportamiento de los animales y calificando cada uno segUn el tipo, y definiendo la extension del comportamiento (Dubuisson y Dennis, 1977). Los comportarnientos calificados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) sin apoyo sobre la pata, (3) elevaciOn de la pata, (4) lamido/mordida o rascado de la pata. La elevación, prevalencia o lamida, mordida o rascado excesivos de la pata inyectada son indicativas de una respuesta al dolor. La respuesta o protecciÆn analgØsica de los compuestos estÆ indicada si ambas patas estÆn en reposo sobre el suelo sin una prevalencia, lamida, mordida o rascado excesivos de la pata inyectada.
El anªlisis de los datos de la prueba de formalina so efectüa teniendo en cuenta dos factores: (1) Efecto inhibidor mÆximopotencial porcentual (%MPIE) y (2) calificaciOn del dolor. Los %MPIE se calcularon en una serie de pasos, donde el primero comprende la suma de la extension de los comportamientos

122

no normales (comportamientos 1,2,3) de cada animal. Se obtuvo un valor Unico para el grupo vehiculo control promediando todas las calificaciones dentro del grupo de tratamiento con vehiculo. El siguiente câlculo permite obtener el valor MPIE para cada animal:
MPIE (%) 100 - [(suma tratamiento/promedlo valor de vehiculo) X 100% 1 La calificaciOn del dolor se calcula a partir de una escala ponderada como se describlO precedentemente. La duraciOn del comportamiento se multiplica por el peso (puntaje de severidad de la respuesta) y se divide por la extensión total de la observación para determinar un puntaje de dolor para cada animal. El cÆlculo serepresenta con la siguiente fOrmula:
Puntaje de dolor { 0(To) + 1(T1) + 2(T2) + 3(T3) JI (To + Ti + 12 + 13)
Los compuestos de la presente invencIOn demostrO ser eficaz dentro de
un rango entre 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.
Dolor inflamatorio crOnico inducido por CFA
En esta prueba, se eva!uO la alodinia tÆctil con filamentos de von Frey calibrados. Cuando Ilegaban las ratas, eran transferidas a una habitaciOn de cuarentena para animales separados con un ciclo invertido de 12 horas luz-oscuridad (apagado de luces a las 9:00 horas) y se dejO que se habituaran durante por lo menos 4 dias antes de cualquier manipulaciOn y uso. DespuAs de una semana completa de aclimatización a las instalaciones del vivero, se inyectaron por via subcutªnea 150 il de una emulsiOn del "adyuvante completo de Freund’ (CFA) (CFA suspendido en una emulsiOn de aceite/salina (1:1) a una concentraciOn de 0,5 mg/ml) en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas bajo una anestesia suave de isoflurano Se dejO que los animales se recuperaran de Ia anestesia y se evaluaron los umbrales tŁrmicos basales y

I?qI,-,’
23

nociceptivos mecÆnicos de todos los animales una semana despuOs de administrar CFA. Todos los animales fueron aclimatados al equipo experimental durante 20 minutos el dia previo al comienzo del experimento. Los articulos de prueba y control fueron administrados a los animales, y se midieron los umbrales nociceptivos en tiempos definidos despuØs de administrar la droga para determinar las respuestas analgesicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los tiempos usados fueron determinados previamente para mostrar el mayor efecto analgOsico para cada compuesto de prueba
Los umbrales nociceptivos tØrmicos de los animales fueron evaluados usando (a prueba de Hargreaves. Los animales se colocaron en una gabinete de Plexiglas colocado sobre una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio se controla mediante termostato a una temperatura de aproximadamente 30 °C para todos los ensayos de prueba. Se dejó que los animales se adaptaran durante 20 minutos despuØs de colocarlos en el gabinete hasta que cesa por completo el comportamiento de exploraciOn. Se usO el medidor de estimulos de analgesia plantar/de cola modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, (a intensidad inactiva y (a intensidad activa de (a fuente de calor se definieron en 1 y 45, respectivamente, y se empleô un tiempo de corte de 20 segundos para prevenir el daæotisular.
Los umbrales de respuesta de los animales a los estimulos tÆctiles se midieron usando un anestesiOmetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) con la prueba de Hargreaves. Los animales Se

124

colocaron en un gabinete de Plexiglas elevado colocado sobre una superficie de rejilla. DespuØs de 10 minutos de adaptación, se aplicaron fUamentos de Von Frey precalibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en orden ascendente comenzando con filamentos de 0,1 g, con fuerza suficiente como para causar un ligero doblamiento del filamento contra la pata. La prueba continua hasta que se determina el pelo de menor fuerza que induce una retirada râpida de la pata o cuando se alcanza una fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Se usô esta fuerza de corte porque representa aproximadamente un 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir que levanten la pata completa debido al uso de pelos màs duros, lo que cambiaria la naturaleza del estimulo. Los compuestos de la presente invenciôn dernostraron ser eficaces dentro de un rango entre 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.
Modelos de nociceción postoperatoria
En este modelo, Se mide Ia hiperalgesia causada por una incisiOn intraplanar en la pata P01 aplicaciOn de un estimulo tÆctil mÆsimportante a la pata hasta que el animal retira su pata del estimulo aplicado. Cuando Ilegaron las ratas, Ostas se transfirieron a una habitaciOn de cuarentena especial con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas invertido (apagado de luces a las 9:00 horas) y se las dejô habituar durante por 10 menos 4 dias antes de cualquier manipulaciOn y uso.
Los animales fueron anestesiados con isofluorano 3,5%, administrado a travØs de un cono nasal, y estando bajo la anestesia se efectuO una incisiOn de longitudinal de 1 cm usando una hoja de bisturi nümero 10 en la parte plantar de la pata trasera, atravesando piel y fascia, comenzando a 0,5 cm del borde

’1?

12

proximal del talOn y extendlØndose haca los dedos de la pata. DespuØs de la incision, la piel se superpuso usando suturas de seda esterilizadas 2, 3-0. El sitio de la lesiOn se cubriO con polisporina y betadina. Los animales se devolvieron a sus jaulas para su recuperación durante la noche.
Los umbrales do retirada de animales para los estimulos tâctiles para ambas patas operada (ipsilateral) y no operada (contralateral) se midieron usando el anestesiOmetro Electrovonfrey Modelo 2290 (HTC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en un gabinete do Plexiglas elevado colocado sobre una superficie de rejiUa. DespuØs de a! menos 10 minutos de adaptación, se aplicaron filamentos de Von Frey precalibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas pates do los animales en orden ascendente comenzando con filamentos do 10 g, con fuerza suficiente coma para causar un ligero doblamiento del filamento contra la pate. La prueba continUa hasta que se determina el pelo do menor fuerza que induce una retirada râpida de la pata o cuando se alcanza una fuerza de carte de aproximadamente 20 g. Se usô esta fuerza do carte porque representa aproximadamente un 10% del peso corporal de los animales y sirve pare impedir que levanten la pata completa debido al uso do pelos mÆsduros, Ia que cambiaria la naturaleza del estimulo.

Los compuestos de la presente invenciOn demostraron ser eficaces dentro de un rango entre 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.
Modelo de dolor neuropÆtico;lesiOn par constricciOn crOnica
Cuando llegaron las ratas, Østas so transfirieron a una habitaciOn de cuarentena especial con un ciclo do luz-oscuridad de 12 horas invertido (apagado de luces a las 9:00 horas) y se las dejO habituar durante par lo menos

126

4 dIas antes de cuatqwer manipulación y uso. En resumen, se efectuó una incisiOn de aproximadamente 3 cm a travØs de la peI y la fascia a nivel de la mitad del muslo de la pata trasera izquierda de los animales usando una hoja de bisturi N° 10. El nervio ciÆtico izquierdo se expuso par disecciOn a travØs del mUsculo biceps femoris, cuidando de minimizar la hemorragia. Se realizaron cuatro ligaduras sueltas a to largo del nervio ciÆtico usando suturas de seda esterilizadas no degradables 4-0 separadas por intervalos de 1 a 2 mm. La tensiOn de las ligaduras sueltas era suficientemente fuerte como apra inducir una ligera constricciOn del nervio ciÆticocuando se visuatizaba bajo un microscopio de disecciOn con un aumento de 4X. En el animal operado simulado, se expuso el nervio ciÆtico izquierdo sin manipuaciOn adicional. Se apIicO un unguento antibacteriano directamente en la herida, y el mOsculo se cerrO usando suturas estØriles. Se aplicO betadina sobre el müsculo y area circundante, seguido del cierre de la piel con clips quinrgicos.
Los umbrales de respuesta de los animates a los estimulos tâctiles se midieron usando el anestesiOmetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life
Science, Woodland Hills, CA). Los animates se colocaron en un gabinete de
Plexiglas elevado colocado sobre una superficie de rejilla. DespuOs de 10
minutos de adaptación, se aplicaron filamentos de Von Frey precalibrados
perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animates en
orden ascendente comenzando con filamentos de 0,1 g, con fuerza suficiente Scomo para causar un ligero doblamiento del filamento contra la pata. La prueba continUa hasta que se determina el pelo de menor fuerza que induce
una retirada rÆpida de la pata a cuando se alcanza una fuerza de carte de
aproximadamente 20 g. Se usô esta fuerza de corte porque representa

71?

127

aproximadamente un 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir que levanten la pata completa debido al uso de pelos mÆsduros, In que cambiarla la naturaleza del estImulo. Los compuestos de la presente invenciOn demostraron ser eficaces dentro de un rango entre 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.
Los umbrales nociceptivos tØrmicos de los animales fueron evaluados usando la prueba de Hargreaves. DespuØs de medir los umbrales tÆctiles, los
animales se colocaron en una gabinete de Plexiglas colocado sobre una
plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de
vidrio se controla mediante termostato a una temperatura entre
aproximadamente 24 y 26 °C para todos los ensayos de prueba. Se dejó que
los animales se adaptaran durante 10 minutos despuØs de colocarlos en el

* gabinete hasta que cesa por completo el comportamiento de exploración. Se usO el medidor de estImulos de analgesia plantar/de cola modem (IITC,
Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la
plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos
los ensayos de prueba, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente
de calor se definieron en 1 y 55, respectivamente, y se empleó un tiempo de
corte de 20 segundos para prevenir el daæo tisular.
EJEMPLO BIOLOGICO 4

Prueba de arritmia inducida por aconitina
La actividad antiarritmica de los compuestos de la invenciOn so demostrO utitizando la siguiente prueba. Se provocô arritmia mediante administraciOn par via intravenosa de aconitina (2,0 pg/kg) disuelta en solución salina fisiológica. Las drogas de prueba fueron administradas por via intravenosa 5 minutos despuØs do la administraciOn de aconitina. La evaluaciOn

128

de la actividad antiarritmica se realizó midiendo el tiempo desde la administraciOn de aconitina hasta la aparición de extrasistoles (ES) y el tiempo desde la administración de aconitina hasta la apariciOn de taquicardia ventricular (VT).
A ratas baja anestesia con isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), se les efectuó
una traqueotomia efectuando primero una incisiOn en et Area del cuello, aislando luego la trAquea y efectuando luego una incisiOn de 2 mm para insertar un tubo traqueal 2 cm dentro de la trAquea de modo tal que la abertura del tubo quedara justo por encima de la boca. Los tubos se aseguraron con suturas y se ligaron a un ventilador par toda la duraciOn del experimento.
A continuaciOn se efectuaron incisiones (2,5 cm) en las Areas femorales
y usando una sonda de disecciOn roma, se aislaron los vasos femorales. Se canularon ambas venas femorales, una para mantener la anestesia con pentobarbital (0,02-0,05 ml) y una para la infusiOn e inyección de droga y vehiculo. La arteria femoral se canulO con el catØter con gel para medir la presiOn sanguinea del transmisor.
Los electrodos para el ECG se unieron al mUsculo torAcico en la posiciOn del Electrodo II (derecho superior/encima del corazOn: electrodo blanco e izquierdo inferior/debajo del corazOn: electrodo rojo). Los electrodos fueron asegurados con suturas.
Todas las Areas quirUrgicas se cubrieron con gasa humedecida en sauna 0,9%. Se suministrO sauna (1-1,5 ml de una soluciOn 0,9%) para humedecer las Areas despuØs de la cirugia. Se dejO que los ECG y la ventilaciOn de los animates alcanzaran el equilibria durante at menos 30 minutos.
La arritmia se indujo con una infusiOn de aconitina 2 pg/kg/min durante 5

129

minutos, Durante este tiempo se registró el EGG y se realizO un monitoreo continuo. Una inyección de bolo por via intravenosa del compuesto de prueba (10, 30 o 100 igIkg) dio como resultado un retorno completo al nivel basal

normal del ECG.
EJEMPLO BIOLOGICO 5
Prueba de arritmia inducida por isquemia
Se emplearon los modelos en roedores de arritmias ventriculares, en paradigmas de cardioversiOn aguda y de prevención para evaluar el potencial terapØutico para arritmias auriculares y ventriculares en humanos. La isquemia cardiaca que conduce a un infarto de miocardlo es una causa comün de morbilidad y mortalidad. La capacidad de un compuesto para prevenir la taquicardia y fibrilación ventricular inducida por isquemia es un modelo aceptado para determinar la eficacia de un compuesto en un ensayo clinico para la taquicardia y fibrilación auricular y ventricular.
Se aplica primero anestesia con pentobarbital (i.p.) y se mantiene con
una infusiOn de bolo i.v.. Se canulan las traqueas de ratas SD macho para una ventilación artificial con aire ambiental a un volumen de latido de 10 ml/kg, 60 latidos/minuto. Se canu(aron la arteria y vena femorales derecha con tubos PE50 para registrar la presiOn sanguInea arterial media (MAP) y para la administraciOn intravenosa de compuestos, respectivamente.

Se abriO la caja torâcica entre la 4a, 5a costilla para crear una abertura
de 1,5 cm de modo que el corazOn era visible. Gada rata se cobocó sobre una plataforma enrejado y se fijaron separadores en la abertura para mantener separadas las costillas en la cavidad torÆcica. Se usó una aguja de sutura para penetrar el ventricubo justo debajo de la auricula levantada y salir por el

130

ventriculo en direcciOn diagonal descendente de modo que se obtenia una zona oclusión entre >30% y <50% (OZ). La posiciön de salida se encontraba -0,5 cm debajo de donde la aorta se conecta con el ventriculo izquierdo. La sutura se ajustO de modo que se formô un bucle suelto (oclusor) alrededor de una rama de la arteria, Luego se cerró el tôrax con el extremo del oclusor que se podia manejar desde afuera del tOrax.
Los electrodos se colocaron en la posición de Electrodo II (auricula derecha hacia el Æpice) para la mediciOn del ECG de la siguiente manera: un electrodo se insertô en la pata delantera derecha y el otro electrodo se insertó en la la pata trasera.
La temperatura corporal, MAP, EGG y frecuencia cardiaca fueron monitoreados constantemente durante todo el experimento. Una vez que se habian estabilizado los parÆmetroscriticos, se tomO un registro de 1-2 minutos para establecer los valores basales. La infusión del compuesto o de sustancias control se inició una vez que se habian establecido los valores basales. DespuØs de 5 minutos de infusion del compuesto o control, se ajustO Ia sutura
para ligar la LCA y crear una isquemia en el ventriculo izquierdo. Los
paràmetros criticos eran registrados de forma continua durante 20 minutos
despuØs del Iigamiento, a menos que el valor de MAP alcanzara el nivel critico
de 20-30 mm Hg por al menos 3 minutos, en cuyo caso se detenla el registro
porque el animal seria declarado muerto y se le sacrificaria, Se calificO la
10 capacidad del compuesto para prevenir arritmias y mantener una MAP y HR
casi normales y se comparO con el control.

Todas las Patentes de EE.UU., publicaciones de Solicitudes de Patentes

de EEUU., Solicitudes de Patentes de EE.UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no de patentes a los cuales se hace referenda en esta memoria descriptiva y/o enumeradas en la Hoja de Datos de la Solicitud se incorporan por completo en la presente a modo de referenda.
A partir de la descripción anterior se podrà apreciar que, aunque se han descrito realizaciones especificas de la invenciôn en la presente a efectos ilustrativos, es posible efectuar diversas modificaciones sin apartarse del espiritu y alcance de la invenciOn. Por consiguiente, la invención no estÆ limitada a excepciOn de lo indicado en las reivindicaciones adjuntas.

fl

32

REIVINDtCACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fOrmula (I):

(R2)

R1

donde:
p es entre 1 y 4;
y k son cada uno en forma independiente 0, 1, 2 o 3;
Q es -C(R)H, -C(0)-, -0-, -S-, -N(R5)-, -CF2-, -C(0)0-, -C(0)N(R5)- o
- N(R5)C(0)-;
R1 es hidrOgeno o -OR’;

617 es un anfflo heteroarilo fusionado o un anIlo heterociclilo fusionado
Rl es hidrOgeno, atquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, arUo, cic}oa)quilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R8-0R5, -R8CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-O-R9-0R5;
. 0 R1 es araiquito sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, aiquilo, arilo 0 aralquilo; y
R7 es hidrOgeno, aiquilo, haloatquito, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5, arito, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquitalquilo, heterociclito, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo;

133

o R6 y R7, junta con el nitrógeno al cual estn unidos, forman un heterociclilo a heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
a R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno a mÆs grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 a R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrOgeno, alquilo, arilo a aralquilo;
cada R11 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquito, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R9-OC(0)R5, -R’-C(0)OR’, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrOgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilatquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
R10 y R’1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8CN,
- R8-0R5, -R"-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;

NY

’34 344

o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo est6 opcionalmente sustituido con uno a mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrôgeno, aiquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
- R"CN, R8-NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,
- R’C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR)N(R4)R5, y -N(R5)C(=N-CN)N(R4)R5,

donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 a 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada R2 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, aiquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
- R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -S(0)flR4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,

135 I

- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada m
es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma
independiente 1 o 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con el anillo heteroarilo fusionado o el anillo heterociclilo fusionado al cual estÆndirectamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccionado entre cicioalquo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;

R, R3b, R3C y R3 se seleccionan en forma independiente entre Si entre el grupo que consiste en hidrógeno, aiquilo, aiquenHo, aiquinilo, alcoxi, halo, ha)oalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniio, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2, -R8-0R5, -R8--N(R4)R5, -NC(R4)R5,

S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R’-C(0)OR4, -C(S)0R4,

- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R6)C(=NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o R3 y R3b, 0 R’ o R3C y R3d, junto con los ªtomos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los grupos R3a, R3, RC o R3 restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste

136 /

en h!drógeno, alquilo, aiquenilo, atquinilo, haloalquUo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquo, arilo, araiquilo, heterocicfflo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆnambos unidos al mismo Atomo de nitrógeno, entonces R4 y R5, junto con el Ætomo de nitrógeno at cuat estân unidos, pueden formar un heterocicIlo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo a una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena alquenUeno lineal o ramificada a una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alqueniteno lineal o ramificada 0 una cadena alquinileno lineal o ramificada;
coma estereoisOmeros, enantiómeros, tautómeros del mismo 0 mezclas de los mismos;
a solvatos, prodrogas o sales aceptables para uso farmacØutico del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1 o 2;
at menos uno de y k es 1 y el otro es 001;
0 es -0-;

0un anillo heteroarilo fusionado;
R1 es hidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloatquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R8-0R5, -R-CN,
- R-P(0)(OR5)2, 0 -R9-0-R9-0R5;
a R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrógeno, alquilo, arilo o araiquilo; y
R7 es hidrogeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,

137 V/271

arilo, aralquilo, cicloatquiio, cic$oa1qu1aquio, heterociclilo, heterociciHaiquilo, heteroarilo, heteroariIaIquo;
o R6 y R7, junto con el nitrógeno al cual estân unidos, forman un heterociclilo, o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquito, cicloa!qui!a!quilo, heterociclilo, heterocicffla!quilo, heteroarilo y heteroarilo para y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o màs sustituyentes selecdonados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalqwlo, arilo, aralquilo, halo, haloalqui!o, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con dana), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno a mAs grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R1° es hidrogeno, alquilo, arilo a aralquilo;
cada R11 es hidrOgeno, alquilo, haloalquUo, ccloalquilo, cicloalquUalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo a -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R10 y R’1 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mâs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

N-?

138 2))

aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R’C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituldo con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma inclependiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, aiquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
- R8-CN, -R8-N022, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5, -S(0)1R4,

- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,

- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R6)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(N-CN)N(R4)R5,
donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada R2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueni)o, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo,

139

heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
R8-OR5, -R8-N(R4)R5, -S(0),11R4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada m
es en forma independiente 0, 1, a 2 y cada n es en forma independiente 1 a 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con los Ætomos del anillo heteroarilo fusionado a los cuales estªn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;

R3a, R3 R3 y R3 se seleccionan en forma independiente entre Si entre el

grupo que consiste en hidrôgeno, aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R"--N, -R8-NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8--C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

- N(R5)C(S)N(R4)R5, N(R5)S(0)nR4, -N(R)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(NC(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 a 2;
o R3a y R3b, o R y R3C, a R3C y R3d, junta con los ªtornos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo a heteroarilo, y los

140

grupos R3, R3 R3C o R3 restantes son corno se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, aiquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆnambos unidos al mismo Ætomo de nitrógeno, entonces
R4 y R5, junto con el âtomo de nitrógeno al cual estÆn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena aiquileno lineal o ramificada, una
cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o
ramificada; y
. cada R9 es una cadena alquilerio lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada.
3. El compuesto de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1 0 2;
jesOykes 1;
Q es -0-;

Fiesun anillo heteroarilo fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo y tienilo;
R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cic!oaiquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-0-R9-0R5;
o R1 es aralquilo sustituido con C(0)N(Rb)R7 donde:
R6 es hidrogeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
R7 es hidrogeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R3-N(R4)R5,

El

/ . \T)
41)

arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocichlo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
o y R7, junto con el nitrógeno al cual estân unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
a R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-OR’, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno a mÆs grupos alquilo), heterociclilo a heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R’°)C(0)N(R10)R11 donde: cada R° es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(Q)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, a -R9-CN;
R12 es hidrôgeno, alquilo, arilo, aralquilo a
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

142

aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R-OR5, -R6-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se setecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrôgeno y aiquilo;
R3a, R3, R3

y R3d se seleccionan en forma independiente entre Si entre el
grupo que consiste en hidrôgeno, alquilo, alquenilo, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-N022, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5, S(0)mR4, R8C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R"-C(0)OR4, -C(S)0R4,

- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o R y R3b, 0 R3 y R3C, o y R31, junto con los Ætomosde carbono del anillo a los que estàn directarnente unidos, pueden forrnar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los grupos R3, R3b, R3C o R3d restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste

143

en hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, alquinilo, haloalquiio, alcoxiatquilo, cicloalquilo, cidoalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos al mismo Ætomo de nitrógeno, entorices R4 y R5, junto con el Ætomo de nitrOgeno al cual estÆn unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o rarnificada.
4. El compuesto de la reivindicaciOn 3 CARACTERIZADO PORQUE: peslo2;
es 0 k es 1;
Q es -O-;

(Des un anillo piridinilo fusionado;
R1 es hidrógeno, alquilo, aiquenilo, alquinilo, haloaiquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN, -R9-P(0)(0R5)2, a -R9-0-R9-0R5;
o R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrôgeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
R7 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-OR’, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloa!quilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
0 R6 y R7, junto con el nitrOgeno al cual estän unidos, forman un

144

heterociclilo o heteroarilo;
donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo heteroarilo para R
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;
o R1 es.-R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrôgeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrOgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrOgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo heteroarilalquilo para
R10 R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o

145

heteroarilalquilo estª opcionalmente sustituido con uno o mâs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y araiquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hdrógeno y alquilo;
R32 y R31 son ambos hidrôgeno;
R3 y R3C, junto con los Ætomos de carbono del anillo a los que estAn directamente unidos, forman un anUlo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, alquenilo, aiquinilo, haloalquUo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambosunidos al mismo âtomo de nitrógeno, entonces y R5, junto con el Ætomo de nitrOgeno al cual estÆn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal a ramificada a una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena aiquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinilono lineal o ramificada.
5. El compuesto de la reivindicaciOn 4 CARACTERIZADO PORQUE: peslo2;
es 0 y k es 1;
Q es -0-;

146

(Desun aniflo piridinhlo fusionado;
R1 es hidrOgeno o aiquilo;
o R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrógeno, aiquilo, arilo o aralquilo; y
R’ es hidrógeno, aiquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-OR’, R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cidoalqualquo, heterociclilo,
heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo;
o R6 y R7, junto con el nitrogeno al cual estân unidos, forman un
heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

0 heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde:
cada R1° es hidrogeno, aiquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o-R9-CN;
R12 es hidrógeno, aiquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para

X,y

’47

R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituIdo con uno a mªs sustituyentes seleccionaclos entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R-CN,
- R8-0R5, R8C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
R32 y R son ambos hidrógeno;

R3
y R3C, junta con los Ætomos de carbono del anilio a los que estÆn
directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre
cicloalquilo, heterociclilo, arilo a heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste

0 en hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estàn ambos unidos al mismo ªtomo de nitrógeno, entonces
y R5, junto con el àtomo de nitrógeno al cual estÆn unidos, pueden
formar un heterociclilo a heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una
cadena alquenileno lineal a ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal a ramificada.
6. El compuesto de la reivindicaciôn 5 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1 o 2;
es 0 y k es 1;
Q es -0-;

Ct

Ces un anillo piridindo fusionado;
R1 es hidrOgeno o alquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
R3 y R3 son ambos hidrOgeno; y

R3
y R3C, junto con los ªtomos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo doxolilo fusionado.
7. El compuesto de la reivindicaciOn 6 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1;
es 0 y k es 1;
Qes -O-;

0es un anillo piridintlo fusionado;
es pentilo;
cada R2 se selecciona en forma indepencBente entre el grupo que consiste en hdrOgeno;

R3 y R3d son ambos hidrOgeno; y

R3
y R3C, junto con los Ætomos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
8. El compuesto de la reivinthcación 7 CARACTERIZADO PORQUE
. se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes: 1’-pentilspiro[furo[23-t][1,3]benzodioxol-7,3’pirrolo[2,3-b]piridin}-2’(1 H)ona;
1 pentilspiro[furo[2,3-t][1,3]benzodioxol-7,3’-pirrolo[3,2-b]piridin]-2’(1 ’H)-ona; y I ’pentilspiro[furo[2,3-f][l,3]benzodioxol-7,3-pirrolo[3,2-c]piridin]-2’(l ’H)-ona.
9. El compuesto de la reivindicaciOn 3 CARACTERIZADO PORQUE:

XJ -

149

p es 1 o 2;
jesOykes 1;
Q es O-;

(Des un aniHo tienio fusionado;
R1 es hidrOgeno, aquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloaIquiIaIquo, heteroarilo, heterociclilo, -R6-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-0-R9-OR5;
a R1 es aralquilo sustituido can -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrógeno, aiquilo, arilo a aralquilo; y
R7 es hidrOgeno, aiquilo, haloalquo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquUo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarUalquilo;
o y R7, junto con el nitrôgeno al cual estÆn unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalqualquiio, heterociclilo, heterocicUlaiquo, heteroarilo y heteroarilo para R6,
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haioalquilo, -R8-CN,
- R’3OR5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalqui)o, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno a mâs grupos aiquilo), heterociclilo a heteroarilo;

150

o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o-R9-CN;
R12 es hidrôgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

0 alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,

- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o
heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo,
haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrôgeno y alquilo;
R3a y R3 son ambos hidrógeno;
R3b y R3c junto con los Ætomos de carbono del anillo a los que estÆn directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre
cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste
en hidrógeno, alquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo,

/3.

\2

151

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos al mismo âtomo de nitrógeno, eritonces R4 y R, junto con el ªtomo de nitrOgeno al cual estÆn unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal a ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada a una cadena aiquinileno lineal o ramificada.
10. El compuesto de la reivindicaciOn 9 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1 a 2;

0

Q es -0-,

0es un anillo tienilo fusionado;
R1 es hidrogeno a alquilo;
o R1 es araiquilo sustituido con -C(0)N(R5)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, alquilo, arilo a araiquilo; y
R7 es hidrôgeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
a R6 y R7, junto con el nitrôgeno al cual estÆn unidos, forman un heterociclilo a heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo b y heteroarilo para R

152

R7 puede estar opcionalmente sustitudo con uno o mâs sustituyentes selecconados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o es -R9-N(R10)R11, R9-N(R12)C(0)R11 a -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R1° es hidrOgeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hdrôgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqu!lalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, R9-OC(0)R5, -R°-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
R9-C(0)R5,-R9-OR’, o -R9-CN;
R12 es hidrôgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5; Opy donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, ccloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalqudo, heteroarilo y heteroarilalqwlo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno a mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, R8-CN,
R"-OR5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en
hidrOgeno y alquilo;

R3a y R3d son ambos hidrógeno;
R3 y R3C, junta con los Atomos de carbano del anillo a los que estÆn
40 directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado entre
cicloalquilo, heterociclilo, arilo a heteroarilo;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste
en hidrªgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo,

153

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquito, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos at mismo Ætomode nitrOgeno, entonces R4 y R5, junta con el Ætomo de nitrOgeno al cuat estÆn unidos, pueden formar un heterociclilo a heteroarito; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal a ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada a una cadena alquinileno lineal a ramificada.
11. El compuesto de la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE:
Speslo2; jesOykes 1;
0 es 0-;

0es un anillo tienilo fusionado;
R1 es hidrôgeno a alquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno y alquilo;
R3a y R3d son ambos hid rógeno; y
R3b

y R30, junta con los âtomos de carbono del anillo a los que estªn directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
12. El compuesto de la reivindicaciOn 11 CARACTERIZADO PORQUE:
p es 1;

11

jesOykes 1;
Q es -0-;
A
es un anillo flenilo fusionado;
R1 es pentilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno;
R3a y R3’ son ambos hidrógeno; y
R3 y R3C, junto con los ªtomos de carbono del anillo a los que estân directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.
13. El compuesto de la reivindicación 12 CARACTERIZADO
PORQUE es 4’-pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxoi-7,6’.tieno[3,2-b]pirrol]-
5’(4’H)-ona.
14. Un mØtodo para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o un estado clinico en un mamifero, donde la enfermedad o estado clinico se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, y enfermedades psiquiªtricas, a combinaciones de las mismas, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar at mamIfero que to necesite una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de formula (I):

(R2)

zv

R3

donde:
p es entre 1 y 4;
y k son cada uno en forma independiente 0, 1, 2 a 3;
Q es C(Rla)H, -C(0)-, -0-, -S-, -N(R5)_, -CF2-, -C(0)0-, -C(0)N(R5)- a
 -N(R5)C(0)-;
es hidrOgeno a -OR5;

(Des un anillo heteroarilo fusionado a un anillo heterociclilo fusionado
R1 es hidrôgeno, aiquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,-R’-OR’, -R8-CN, -R9-P(0)(0R5)2, a -R9-0-R9-0R5;
a R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, aiquilo, arilo o aralquilo; y
R7 es hidrogeno, aiquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo;
o R6 y R7, junto con el nitrbgeno al cual estÆri unidos, forman un heterociclilo a heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido can uno a mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
a es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo,

156

haloalquilo, aiquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos aiquilo), heterociclilo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrOgeno, aiquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrógeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, R9-OR5, o -R9-CN;
R12 es hidrOgeno, aiquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroanlaiquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
R’-OR5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo donde el grupo heterociclilalquilo o
heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mªs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, halo,
haloalquilo, -R8-0R5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en tohidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo,
R8CN, -R -NO2, R8OR5, RN(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,

157 3 L

- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(=N-CN)N(R4)R5,

donde cada m es en forma independiente 0, 1, 02 y cada n es en forma independiente 1 0 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para cada R2 puede estar opcionalmente sustituido con uno 0 mªs sustituyerites seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquUo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilafquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
R8-0R5, R8-N(R4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada m
es en forma independiente 0, 1, 0 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con el anillo heteroarilo fusionado o el anillo heterociclilo fusionado al cual estàn directamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;

R3a, R3b, R3 y R3 se seleccionan en forma independiente entre SI entre el

grupo que consiste en hidrOgeno, aiqudo, alquenilo, alqunilo, alcoxi, halo, haloalqulo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, aralquenhlo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquo, -R8-CN, -R8-NO2, -R8--0R5, -R8-N(R4)R5, -NC(R4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R’-C(0)OR4, -C(S)0R4,

R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

- N(R5)C(S)N(R4)R5, N(R5)S(0)nR4, N(R5)S(0)N(R4)R5,

- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o y R3b, o Rab y R3C, o R3C y R3d, junto con los àtomos de carbono del anillo a los que estªn threctamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los grupos R32, R3b, R3C o R3 restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos al mismo Ætomo de nitrogeno, entonces R4 y R5, junto con el âtomo de nitrôgeno al cual estÆn unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno

5()

lineal o ramificada o una cadena alquinileno lineal o ramificada;
como estereoisómeros, enantiOmeros, tautOmeros del mismo o mezclas de los mismos;
o solvatos, prodrogas o sales aceptables para uso farmacØutico del mismo.
15. Un mØtodo de la reivindicaciôn 14, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad o estado clinico se selecciona entre el grupo que consiste en dolor neuropÆtico, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cancer, dolor por quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirUrgico, dolor postquirUrgico, dolor del parto, dolor del trabajo de parto, vejiga neurogØnica, colitis ulcerativa, dolor crónico, dolor persistente, dolor perifØrico, dolor central, dolor de cabeza crónico, migrana, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tension, dolor de miembro fantasma, lesion del nervio perifØrico, y combinaciones de los mismos.
16. Un mØtodo de la reivindicaciOn 14, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad o estado clinico se selecciona entre el grupo que consiste en dolor asociado con HIV, neuropatia indocida por el tratamiento del HIV,
neuralgia trigeminal, neuralgia postherpØtica, eudinia, sensibilidad al calor,
sarcoidosis, sindrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor
asociado con esclerosis multiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS),
neuropatia diabØtica, neuropatia perifØrica, atritis, artritis reumatoide,
osteoartritis, aterosclerosis, distonia paroxistica, sindromes niiastØnicos,

it miotonla, hipertermia maligna, fibrosis quistica, seudoaldosteronismo,
rabdoniiOlisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia,
enfermedades relacionadas con toxinas de los canales de sodio, eritermalgia
familiar, eritermalgia primaria, dolor rectal familiar, cancer, epilepsia,

convulsiones tónicas parciales y generalizadas, sindrome de la pierna inquieta, arritmias, fibromialgia, neuroprotección bajo condiciones isquOmicas causadas por accidente cerebrovascular o traumatismo neurologico, taquiarritmias, fibrilaciOn atrial y fibrilacón ventricular.
17. Un mØtodo para tratar el dolor por medio de la inhibición del flujo
de jones a travØs de un canal de sodio dependiente de voltaje en un mamifero, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al mamifero que lo necesite una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de formula (I):

(R2)

R1

donde:
p es entre 1 y 4;
y k son cada uno en forma independiente 0, 1, 2 o 3;
Q es -C(R)H-, -0(0)-, -0-, -S-, -N(R5)-, -OF2-, -C(0)O- -C(0)N(R5)- o
- N(R5)C(0)-;
R10 es hidrageno 0 -OR5;
A
es un anillo heteroarilo fusionado o un anillo heterociclito fusionado;
es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloatquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R8-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-O-R-OR’;

61

o R1 es aralquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgerio, alquilo, arilo o aralquilo; y
R7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, aralquilo, cicloalquilo, dcloalquilalquUo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
o Rb y R7, junto con et nitrógeno al cuat estÆn unidos, forman un heterociclilo 0 heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cictoalquilaIqulo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R’ puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno o mªs grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrOgeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrôgeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5,.-R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrogeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloatquilalquilo,

162

heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, R8-CN,
- R’-OR’, -R’-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, R8-OR5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenNo, alquinUo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqwlo, arilo, aralquilo, aralquenlo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, R8CN, R8NO2,-R"-OR’, R8N(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,
- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,

- R8--C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, N(R5)S(0)nR4, N(R5)S(0)N(R4)R5,
. -R’S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(N-CN)N(R4)R5,

donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada R2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el

164

o y o R3b y R3C, o R3C y R3’, junto con los ªtomos de carbono del anUlo a los que estàn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterocichlo, artlo o heteroarilo, y los grupos R, R3b, R3 o R3 restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloaquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos al mismo âtomo de nitrOgeno, entonces y R5, junto con el ªtomo de nitrOgeno al cual estÆn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal 0 ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada a una cadena alquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal a ramificada, una cadena aiquenileno lineal a ramificada a una cadena alquinileno lineal o ramificada;
como estereoisOmeros, enantiOmeros, tautómeros del mismo a mezclas de los mismos;
a solvatos, prodrogas o sales aceptables para usa farmacØutico del mismo.
18. Un mØtodo para disminuir el flujo de iones a travØs de un canal de sodio dependiente de voltaje en una cØlula en un mamifero, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto la cØlula con un compuesto de fOrmula

(R2

R1

donde:

p es entre I y 4;

q.

165

R3b

y k son cada uno en forma independiente 0, 1 2 o 3;
Q es -C(R1)H-, -C(0)-, -0-, -S-, -N(R5)-, -CF2-, -C(0)0-, -C(0)N(R5)- 0
- N(R5)C(0)-;
1a es hidrógeno 0 -OR5;

Ces un anfflo heteroarilo fusionado 0 un anillo heterociclilo fusionado;
R1 es hidrôgeno, alquUo, aIqueno, a)quinilo, haloa)quilo, arilo, cicloaquio, cicoalquiIaIquiIo, heteroarilo, heterocicfflo, -R8-0R5, -R5-CN,
- R9-P(0)(OR5)2, o -R9-O-R9-0R5;
o R1 es araiquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, aiquilo, arilo o araiquilo; y
R7 es hidrOgeno, aiquilo, haoa!quo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9N(R4)R5,
arilo, aralquiio, cicloalquilo, cic!oalquilalquilo, heterocicillo, heterocic!iiaIquo, heteroarilo, heteroaniaIquiIo;

o R6 y R7, junto con el ntrogeno al cual estan unidos, forman un

heterociclilo o heteroarilo;
y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquUo, cicloalquilalquilo, heterocicliio, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y

166

R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es aralquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido con uno 0 mÆs grupos alquilo), heterociclilo 0 heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R10 es hidrOgeno, alquilo, arilo o aralquilo;
cada R11 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroanlaiquilo, -R9-OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9--C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrOgeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquifalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R-OR5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilaiquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mâs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R6-0R5,-R"-C(0)OW’, arilo y aralquilo;

67

cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, aiquilo, aiquenilo, alquinUo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquito, heteroarilo, heteroarilalqulo,
- R8-CN, -R8-NO2, -R"-OR5, -RN(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,
- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, R’-C(0)OR4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)OR4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R6)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y -N(R5)C(N-CN)N(R4)R5,

donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, aralquenhlo, heterociclilo, heterocichilaiquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada R2 puede estar opcionaimente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2,

- R8-0R5, -R8-N(R4)R5, S(0)TTlR4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,

- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada
es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con el anillo heteroarilo fusionado o el anillo

168

heterociclilo fusionado al cual estàn directamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;

R3a, R3b, R3 y R3 se seleccionan en forma independiente entre Si entre el grupo que consiste en hidrOgeno, aiquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroanlalquilo, -R8-CN, -R8-NO2, -R8-0R5, R8-N(R4)R5, -N=C(R4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,
- N(R5)C(S)N(R4)R5, -N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(N=C(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 a 2;
o y R3b, o R3b y R3C, o R3C y R, junta con los Ætomosde carbono del anillo a los que estªn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los grupos R3a, Rsb R3 o R3d restantes son coma se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxia!quilo, cicloalquilo, cicloalqui!alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆn ambos unidos al mismo âtomo de nitrOgeno, entonces y R5, junto con el ªtomo de nitrógeno al cual estÆn unidos, pueden

169,4’ (g)

formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo a una cadena aiquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal a ramificada a una cadena aiquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena aiquileno lineal a ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada;
como estereoisómeros, enantiómeros, tautOmeros del mismo o mezclas de los mismos;
o salvatos, prodrogas a sales aceptables para usa farmacŁuticodel mismo.
19. Una composición farmacØutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente aceptable para usa farmacØutico y un compuesto de formula (I):

(R2)

R1

donde:

b

pesentrely4;
y k son cada uno en forma independiente 0, 1, 2 a 3;
Q es C(Rla)H, -0(0)-, -0-, -S-, -N(R5)-, -OF2-, -C(0)O-, -C(0)N(R5)- a

Rid es hidrOgeno o -OR5;

170

Ces un anillo heteroarilo fusionado o un anilto heterociclilo fusionado;
R1 es hidrOgeno, alquo, aiquenilo, aiquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R8-0R5, -R8-CN,
- R9-P(0)(0R5)2, o -R9-O-R9-OR5;
o R1 es araiquilo sustituido con -C(0)N(R6)R7 donde:
R6 es hidrOgeno, aiquilo, arilo o araiquilo; y
R7 es hidrOgeno, aiquilo, haloalquilo, -R9-CN, -R9-0R5, -R9-N(R4)R5,
arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;
o R6 y R1, junto con el nitrógeno al cual estªn unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo;

y donde cada grupo arilo, araiquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilo para R6 y
R7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mÆs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consste en
aiquilo, cicloalquilo, arilo, araiquilo, halo, haloalquilo, -R8-CN,
- R8-0R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es araiquilo opcionalmente sustituido con -R8-0R5, -C(0)0R5, halo, haloalquilo, aiquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido con ciano), aralquUo (opcionalmente sustituido con uno o mÆs grupos aiquilo), heterocicUlo o heteroarilo;
o R1 es -R9-N(R10)R11, -R9-N(R12)C(0)R11 o -R9-N(R10)C(0)N(R10)R11 donde: cada R1° es hidrógeno, aiquilo, arilo o aralquito;
cada R11 es hidrógeno, aiquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

I
171

arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R9OC(0)R5, -R9-C(0)0R5, -R9-C(0)N(R4)R5,
- R9-C(0)R5, -R9.-0R5, o -R9-CN;
R12 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(0)R5;
y donde cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para
R10 y R11 puede estar opcionalmente sustituido con uno o mâs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en
alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R8-CN,
- R8-0R5, -R8-C(0)R5, heterociclilo y heteroarilo;
o R1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo estÆ opcionalmente sustituido con uno o mâs sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, R8-OR5, -R8-C(0)0R5, arilo y aralquilo;
cada R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrOgerio, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalqulo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, R8CN,-R’-NO2, R80R5, R8N(R4)R5, NC(R4)R5, S(0)mR4,
- R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

.-N(R5)C(S)N(R4)R6, N(R5)S(0)R4, -N(R5)S(0)N(R4)R5, R’s(0)N(R4)R5, N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y -N(R)C(=N-CN)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma

172

independiente 1 o 2;
y donde cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo y heteroarilaiquilo para cada R2 puede estar opcionalmerite sustituido con uno o mªs sustituyentes seleccionados entre el grupo que corisiste en aiquilo, aiquenhlo, aquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, auto, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
R8-0R5, RN(F4)R5, S(0)mR4, -R8-C(0)R4; -R8-C(0)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada m
es en forma independiente 0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
o dos grupos R2 adyacentes, junto con el anillo heteroarilo fusionado o el anillo heterociclilo fusionado al cual estÆndirectamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;

R3a, R3b, R3 y R3 se seleccionan en forma independiente entre Si entre el grupo que consiste en hidrOgeno, alquo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, auto, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -NC(R4)R5, S(0)mR4, R8C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R8-C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,

’73

- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

- N (R5)C(S)N (R4)R-5, N (R5)S (0)R4 N(R5)S (0)N(R4)R5,
- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(=NR5)N(R4)R5, y
- N(R5)C(NC(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, o 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;
y R3, o R3b y R3C, o R3C y R3d, junto con los Ætomos decarbono del anillo
a los que estÆn directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado entre cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y los grupos R3a, R3b, R3 o R3d restantes son como se ha definido;
cada R4 y R5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, alquenilo, aiquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, heterociclilo y heteroarilo;
o cuando R4 y R5 estÆnambos unidos al mismo âtomo de nitrogeno, entonces y R5, junto con el ªtomo de nitrOgeno al cual estªn unidos, pueden
formar un heterociclilo o heteroarilo; y
cada R8 es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada; y
cada R9 es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena aiquenileno lineal o ramificada o una cadena aiquinileno lineal o ramificada;
como estereoisómeros, enantiOmeros, tautOmeros del mismo o mezclas de los mismos;
o solvatos, prodrogas o sales aceptables para uso farmacØutico del mismo.

174

COMPUESTOS ESPIROHETEROCICLICOS Y SUS USOS COMO AGENTES TERAPEUTICOS

RESUMEN

Compuestos espiroheterocichcos de fOrmula (I):

(R)

R1

St (?,
en donde k, j, p, Q, R1 R3a, R3b, R3C, y R3d tenen los valores que se definen, un estereoisómero, enantiOmero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos, o una sat farmacØuticamente aceptabte, solvato a prodroga de los mismos, que son Utites para el tratamiento y/o prevencón, de enfermedades o condicianes mediadas por los canales de sodjo, tales como el dolor. Composiciones farmacØuticas que comprenden los compuestos y mØtodos para preparar y usar los compuestos.

103

grupo que consiste en aiquilo, aiquenilo, aiquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haIoalcox, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarUalquilo, -R8-CN, -R8-NO2,
- R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -S(0)1R4, -R8-C(0)R4; -R"-C(0)OR4, RsC(0)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, y -N(R5)S(0)R4, donde cada m
es en forma independiente 0, 1, a 2 y cada n es en forma independiente 1 a 2;
a dos grupos R2 adyacentes, junta con el anillo heteroarilo fusionado a el anillo heterociclilo fusionado al cual estn directamente unidos, pueden formar
un anillo fusionado seleccianado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R2 restantes, de estar presentes, son como se
ha descrito;
R, R3b, R3

y R3

Se seleccionan en forma independiente entre si entre el
grupo que consiste en hidrOgeno, alquilo, aiquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, araiquilo, araiquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo, -R8-CN, -R8-NO2, -R8-0R5, -R8-N(R4)R5, -NC(R4)R5, S(0)rnR4, -R8-C(0)R4; -C(S)R4, -C(R4)2C(0)R5, -R8-C(0)0R4, -C(S)0R4,
- R"C(0)N(R4)R5, -C(S)N(R4)R5, -N(R5)C(0)R4, -N(R5)C(S)R4,
- N(R5)C(0)0R4, -N(R5)C(S)0R4, -N(R5)C(0)N(R4)R5,

- N (R5)C(S)N (R4) R5, N (R5)S (0)1R4, -N (R5)S (0)1N (R4)R5,

- R8-S(0)N(R4)R5, -N(R5)C(NR5)N(R4)R5, y

- N(R5)C(NC(R4)R5)N(R4)R5, donde cada m es en forma independiente
0, 1, a 2 y cada n es en forma independiente 1 o 2;