

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 902**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 307/77** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016** **PCT/GB2016/053879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17098254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016** **E 16813020 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024** **EP 3386506**

54 Título: **Moduladores de los canales Kv3 para tratar el dolor**

30 Prioridad:

**10.12.2015 GB 201521751**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**02.07.2024**

73 Titular/es:

**AUTIFONY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**Stevenage Bioscience Catalyst, Gunnels Wood**  
**Road**  
**Stevenage Hertfordshire, SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

**LARGE, CHARLES y**  
**ALVARO, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 974 902 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Moduladores de los canales Kv3 para tratar el dolor

**Campo técnico**

Esta invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para uso en la profilaxis o tratamiento del dolor, y a métodos y usos relacionados.

**Antecedentes de la invención**

La familia de canales de potasio Kv3 dependientes de voltaje incluye cuatro miembros: Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 y Kv3.4. Los genes de cada uno de estos subtipos pueden generar múltiples isoformas mediante corte y empalme alternativo, produciendo versiones con diferentes dominios C-terminales. Hasta la fecha se han identificado trece isoformas en mamíferos, pero las corrientes expresadas por estas variantes parecen similares (Rudy et al., 2001). Los canales Kv3 se activan mediante la despolarización de la membrana plasmática a voltajes superiores a -20 mV; además, los canales se desactivan rápidamente tras la repolarización de la membrana. Estas propiedades biofísicas aseguran que los canales se abran hacia el pico de la fase despolarizante del potencial de acción neuronal para iniciar la repolarización. La terminación rápida del potencial de acción mediado por los canales Kv3 permite que la neurona se recupere más rápidamente para alcanzar potenciales de membrana por debajo del umbral a partir de los cuales se pueden desencadenar más potenciales de acción. Como resultado, la presencia de canales Kv3 en ciertas neuronas contribuye a su capacidad para disparar a altas frecuencias (Rudy et al., 2001). Los subtipos Kv3.1-Kv3.3 son predominantes en el SNC, mientras que los canales Kv3.4 se encuentran predominantemente en el músculo esquelético y las neuronas simpáticas (Weiser et al., 1994). Los subtipos de canales Kv3.1-Kv3.3 se expresan diferencialmente mediante subclases de interneuronas en áreas cerebrales corticales y del hipocampo (p. ej., Chow et al., 1999; Martina et al., 1998; McDonald et al., 2006; Chang et al., 2007), en el tálamo (p.ej., Kasten et al., 2007), el cerebelo (Sacco et al., 2006; Puente et al., 2010) y los núcleos auditivos del tronco encefálico (Li et al., 2001).

Los canales Kv3 son determinantes importantes de la función del cerebelo, una región del cerebro importante para el control motor (Joho et al., 2009). La caracterización de ratones en donde se ha eliminado uno o más de los subtipos de Kv3 muestra que la ausencia de Kv3.1 da lugar a un aumento de la actividad locomotora, una actividad electroencefalográfica alterada y un patrón de sueño fragmentado (Joho et al., 1999). La eliminación de Kv3.2 conduce a una reducción del umbral convulsivo y a una actividad electroencefalográfica cortical alterada (Lau et al., 2000). La eliminación de Kv3.3 se asocia con ataxia leve y déficits motores (McMahon et al., 2004). La doble eliminación de Kv3.1 y Kv3.3 da lugar a un fenotipo grave caracterizado por convulsiones espontáneas, ataxia y una mayor sensibilidad a los efectos del etanol (Espinosa et al., 2001; Espinosa et al., 2008).

La farmacología conocida de los canales Kv3 es limitada. Se ha demostrado que el tetraetilamonio (TEA) inhibe los canales en bajas concentraciones milimolares (Rudy et al., 2001) y las toxinas de sustancias depresoras de la sangre (BDS) de la anémona de mar, *Anemonia sulcata* (Diochot et al., 1998), se ha demostrado que inhiben selectivamente los canales Kv3 con alta afinidad (Yeung et al., 2005). Además de los compuestos que actúan directamente sobre los canales Kv3, se ha demostrado que los agonistas de los receptores que activan la proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa C (PKC) modulan las corrientes mediadas por Kv3 en áreas específicas del cerebro, lo que lleva a una reducción de la capacidad de las neuronas para activarse a alta frecuencia (Atzori et al., 2000; Song et al., 2005); estos estudios sugieren que PKA y PKC pueden fosforilar específicamente los canales Kv3 de una manera específica de las neuronas, provocando una reducción en las corrientes mediadas por Kv3.

Las solicitudes de patente WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994 y WO2013/182850 describen compuestos que son moduladores de los canales Kv3, específicamente Kv3.1, Kv3.2 y Kv3.3. El uso de dichos compuestos en ciertas enfermedades y trastornos que requieren la modulación de los canales Kv3 se describe en las solicitudes de patente WO2013/182851 y WO2013/175211.

En el sentido más amplio, el dolor se puede agrupar en dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo se define como dolor que es autolimitado y generalmente requiere tratamiento durante no más de unas pocas semanas, por ejemplo, dolor postoperatorio o musculoesquelético agudo, como en las fracturas (Food and Drug Administration de EE. UU., 2014). El dolor crónico se puede definir como dolor que persiste durante más de 1 mes después de la resolución del trauma inicial, o dolor que persiste más de tres meses. A menudo no existe una causa clara del dolor crónico, y a menudo una multitud de otros problemas de salud, tales como fatiga, depresión, insomnio, cambios de humor y reducción del movimiento, acompañan al dolor crónico.

El dolor crónico se puede subdividir en los siguientes grupos: dolor neuropático, dolor musculoesquelético crónico y dolor crónico diverso. El dolor neuropático suele acompañar a la lesión tisular y se inicia o es causado por un daño al sistema nervioso (sistema nervioso periférico y/o sistema nervioso central), tal como una amputación, un ataque cerebrovascular, diabetes o esclerosis múltiple. El dolor musculoesquelético crónico puede ser un síntoma de enfermedades como la osteoartritis y el dolor lumbar crónico y puede ocurrir después de un daño al tejido muscular, así como de un traumatismo en un área, por ejemplo, fracturas, esguinces y dislocaciones. El dolor crónico diverso abarca todos los demás tipos de dolor a largo plazo e incluye afecciones de dolor no neuropático, como el dolor por cáncer y la fibromialgia, así como dolores de cabeza y tendinitis.

El dolor crónico es una afección muy heterogénea que sigue estando entre las indicaciones clínicas más problemáticas y difíciles de manejar (McCarberg et al., 2008; Woolf 2010; Finnerup et al., 2015). A pesar de años de investigación y desarrollo de fármacos, ha habido pocos avances en la identificación de tratamientos que puedan igualar la eficacia de los opioides sin efectos secundarios significativos ni riesgo de dependencia. Los canales iónicos dependientes del voltaje han sido objetivos importantes para el tratamiento de indicaciones de dolor específicas, en particular estados de dolor neuropático. Además, las mutaciones genéticas en canales iónicos específicos se han relacionado con algunos trastornos de dolor crónico (Bennett et al., 2014). Ejemplos de canales iónicos dependientes del voltaje que se están explorando como objetivos farmacéuticos incluyen:

Canales de sodio (en particular NaV1.7) - Sun et al., 2014; Dib-Hajj et al., 2013

Canales de calcio tipo N - Zamponi et al., 2015

Canales de potasio Kv7 - Devulder 2010; Wickenden et al., 2009

SLACK-Lu et al., 2015.

La hipótesis básica que subyace a estos enfoques es que los estados de dolor crónico están asociados con una mayor excitabilidad y/o una activación aberrante de las neuronas sensoriales periféricas, en particular de las neuronas implicadas en la transmisión de estímulos sensoriales dolorosos, como las fibras C de los ganglios de la raíz dorsal y circuitos específicos dentro de la médula espinal (Baranauskas et al., 1998; Cervero 2009; Woolf et al., 2011; Baron et al., 2013). Los modelos animales de dolor crónico neuropático e inflamatorio proporcionan el principal respaldo para esta hipótesis, aunque todavía falta la demostración de la causalidad (Cervero 2009).

Los fármacos dirigidos a la hiperexcitabilidad, tales como los bloqueadores de los canales de sodio (p.ej., CNV1014802, lamotrigina, carbamazepina y anestésicos locales), los moduladores positivos de Kv7 (p. ej., flupertina y retigabina) y los moduladores de los canales de calcio de tipo N (p. ej., gabapentina, que interactúa con la subunidad  $\alpha 2\delta$  del canal de calcio tipo N y la ziconitida, derivada de una toxina del caracol cono) muestran eficacia en modelos de dolor inflamatorio y/o neuropático. Sin embargo, entre estos fármacos, existe evidencia contradictoria sobre la eficacia clínica, por ejemplo, equilibrando la eficacia y el aumento de la carga de efectos secundarios en el sistema nervioso central. Es probable que la disparidad entre la eficacia en modelos animales y la eficacia en seres humanos se deba a una variedad de factores, pero en particular, la concentración del fármaco alcanzable en seres humanos (debido a su mala tolerabilidad) y la heterogeneidad de las condiciones de dolor en seres humanos probablemente sean los principales culpables.

Otro objetivo de interés es SLACK. Los fundamentos preclínicos respaldan una buena eficacia potencial (Lu et al., 2015), aunque hasta la fecha faltan compuestos selectivos, lo que dificulta determinar qué estados de dolor podrían ser más receptivos.

La mejora del tratamiento farmacológico del dolor se centra en mecanismos que puedan ofrecer una buena eficacia con una carga de efectos secundarios reducida, una tolerancia reducida o taquifilaxia y una menor probabilidad de abuso y/o riesgo de dependencia.

Recientemente, los canales Kv3.4 se han convertido en un objetivo de interés para el tratamiento del dolor crónico. Los canales Kv3.4 se expresan en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Ritter et al., 2012; Chien et al., 2007), donde se expresan predominantemente en fibras C sensoriales (Chien et al., 2007).

Los canales Kv3 también se expresan en subconjuntos específicos de neuronas de la médula espinal. Específicamente, las subunidades Kv3.1b (Deuchars et al., 2001; Brooke et al., 2002), Kv3.3 (Brooke et al., 2006) y Kv3.4 (Brooke et al., 2004) se han identificado en médula espinal de roedores, aunque no siempre en asociación con circuitos implicados en el procesamiento sensorial.

Datos recientes de modelos animales sugieren una regulación negativa de la expresión de la superficie del canal Kv3.4 en las neuronas DRG después de una lesión de la médula espinal asociada con hipersensibilidad a los estímulos dolorosos (Ritter et al., 2015). De manera similar, se ha observado que existe una regulación negativa de la expresión de Kv3.4 en los DRG de roedores después de la ligadura de la médula espinal (Chien et al., 2007). Este último estudio también demostró que la administración intratecal a ratas de un oligonucleótido antisentido para suprimir la expresión de Kv3.4 provocaba hipersensibilidad a los estímulos mecánicos. Se ha demostrado que la desactivación del canal Kv3.4 podría verse influenciada por la fosforilación de los canales dependiente de la proteína quinasa C, y que este mecanismo fisiológico podría permitir que las neuronas DRG alteren sus características de activación en respuesta a estímulos dolorosos (Ritter et al., 2012). Estos estudios sugieren una relación causal entre la aparición de alodinia mecánica y la expresión o función reducida del canal Kv3.4. En ninguno de estos estudios se realizó ninguna evaluación de la expresión de Kv3.1, Kv3.2 o Kv3.3 en neuronas SC o DRG, y la expresión de estos tres subtipos no se ha demostrado explícitamente en neuronas DRG (aunque, como se mencionó anteriormente, son abundantes en regiones específicas de la médula espinal).

Los estudios in vivo reportados anteriormente proporcionan una justificación para la modulación de Kv3.4 como un enfoque novedoso para el tratamiento de ciertos estados de dolor neuropático. Actualmente no hay datos que vinculen específicamente los subtipos de canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 con el procesamiento del dolor.

Sigue existiendo la necesidad de identificar moduladores alternativos para la profilaxis o el tratamiento del dolor que puedan mostrar una o más de las siguientes propiedades deseables:

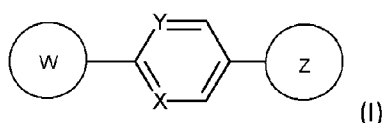
- Eficacia mejorada;
- Potencia mejorada;
- Regímenes de administración más convenientes;
- Carga reducida de efectos secundarios;
- Tolerancia reducida o taquifilaxia; y
- Reducción de la responsabilidad por abuso y/o riesgo de dependencia.

Los presentes inventores han descubierto que, sorprendentemente, la modulación de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 está relacionada con el procesamiento del dolor y el control del dolor. Por tanto, la modulación de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 representa un nuevo enfoque para la profilaxis o el tratamiento del dolor.

## Sumario de la invención

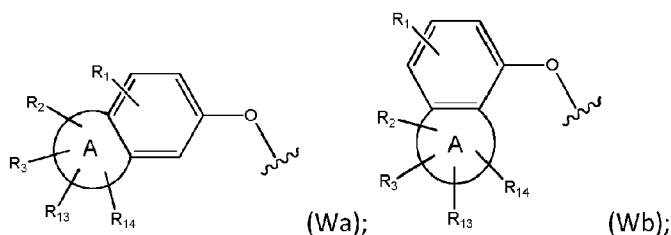
La presente invención proporciona un modulador de canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 (denominados en el presente documento "Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3" o "Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3") para uso en la profilaxis o tratamiento del dolor.

Convenientemente, el modulador es un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

W es un grupo (Wa), un grupo (Wb), un grupo (Wc) o un grupo (Wd):



en donde:

R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o halo;

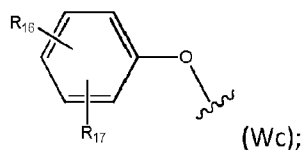
R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>3</sub> está ausente;

R<sub>13</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>13</sub> está ausente;

R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>14</sub> está ausente;

A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O; heterociclo que está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, o un grupo ciclopentilo para formar un tricyclo cuando se considera junto con el fenilo;

en donde  $R_2$  y  $R_3$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;  $R_2$  puede estar unido a un átomo de un anillo condensado; y en donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;

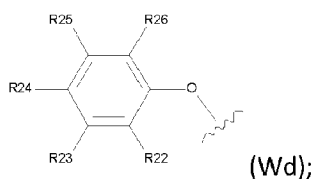


5 en donde:

$R_{16}$  es halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1-4</sub> o CN;

$R_{17}$  es H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; con la condición de que cuando  $R_{17}$  es H,

$R_{16}$  no está en la posición para;



10 en donde:

$R_{22}$  es H, Cl, F o alquilo C<sub>1-4</sub>;

$R_{23}$  es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

$R_{24}$  es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

$R_{25}$  es H, Cl, F, O-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

15  $R_{26}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en donde para  $R_{22}$  a  $R_{26}$ , alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con O-metilo;

con las condiciones de que:

no todos de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  pueden ser H;

cundo  $R_4$  es H, entonces  $R_{33}$  es metilo o CF<sub>3</sub> y  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  y  $R_{26}$  son todos H;

20 cuando uno de  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  o  $R_{26}$  es F, entonces al menos uno de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  no puede ser H o F; y

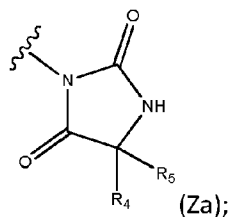
cundo  $R_{24}$  no es H, al menos uno de  $R_{22}$  o  $R_{23}$  no es H;

X es CH o N;

Y es CR<sub>15</sub> o N;

$R_{15}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wc), Z es un grupo (Za):



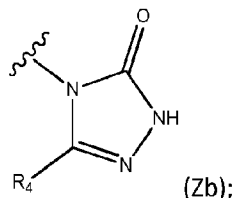
en donde:

$R_4$  es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden condensar para formar espirocarbociclilo C<sub>3-4</sub>;

cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wd), Z es un grupo (Zb):



5 en donde:

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como medicamentos, en particular para la profilaxis o el tratamiento del dolor, tal como el dolor neuropático o inflamatorio.

10 Además se proporciona un método para identificar que un compuesto es útil en la profilaxis o tratamiento del dolor, comprendiendo dicho método la etapa de determinar que el compuesto es un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3.

#### Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor neuropático (Estudio 1): pata ipsilateral (Fig. 1a); pata contralateral (Fig.1b); y las reversiones porcentuales (Fig.1c).

La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor neuropático (Estudio 1): pata ipsilateral (Fig.2a); pata contralateral (Fig.2b); y las reversiones porcentuales (Fig.2c).

20 La Figura 3 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor neuropático (Estudio 2): pata ipsilateral (Fig.3a); pata contralateral (Fig.3b); y las reversiones porcentuales (Fig.3c).

La Figura 4 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor neuropático (Estudio 2): pata ipsilateral (Fig.4a); pata contralateral (Fig.4b); y las reversiones porcentuales (Fig.4c).

25 La Figura 5 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig.5a); pata contralateral (Fig.5b); y las reversiones porcentuales (Fig.5c).

30 La Figura 6 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig.6a); pata contralateral (Fig.6b); y las reversiones porcentuales (Fig.6c).

La Figura 7 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor neuropático (Estudio 1): pata ipsilateral (Fig.7a); pata contralateral (Fig.7b); y las reversiones porcentuales (Fig.7c).

35 La Figura 8 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor neuropático (Estudio 1): pata ipsilateral (Fig.8a); pata contralateral (Fig.8b); y las reversiones porcentuales (Fig.8c).

La Figura 9 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor neuropático (Estudio 2): pata ipsilateral (Fig.9a); pata contralateral (Fig.9b); y las reversiones porcentuales (Fig.9c).

40 La Figura 10 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor neuropático (Estudio 2): pata ipsilateral (Fig.10a); pata contralateral (Fig.10b); y las reversiones porcentuales (Fig.10c).

La Figura 11 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 11a); pata contralateral (Fig. 11b); y las reversiones porcentuales (Fig. 11c).

5 La Figura 12 muestra el efecto del Compuesto 2 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 12a); pata contralateral (Fig. 12b); y las reversiones porcentuales (Fig. 12c).

La Figura 13 muestra el efecto del Compuesto 3 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor neuropático: pata ipsilateral (Fig. 13a); pata contralateral (Fig. 13b); y las reversiones porcentuales (Fig. 13c).

10 La Figura 14 muestra el efecto del Compuesto 3 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor neuropático: pata ipsilateral (Fig. 14a); pata contralateral (Fig. 14b); y las reversiones porcentuales (Fig. 14c).

15 La Figura 15 muestra el efecto del Compuesto 3 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 15a); pata contralateral (Fig. 15b); y las reversiones porcentuales (Fig. 15c).

La Figura 16 muestra el efecto del Compuesto 3 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 16a); pata contralateral (Fig. 16b); y las reversiones porcentuales (Fig. 16c).

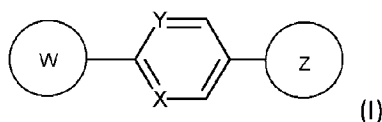
20 La Figura 17 muestra el efecto del Compuesto 4 sobre los umbrales de retirada de la pata bajo presión mecánica en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 17a); pata contralateral (Fig. 17b); y las reversiones porcentuales (Fig. 17c).

La Figura 18 muestra el efecto del Compuesto 4 sobre los umbrales de retirada de la pata ante un estímulo frío (10 °C) en un modelo de dolor inflamatorio: pata ipsilateral (Fig. 18a); pata contralateral (Fig. 18b); y las reversiones porcentuales (Fig. 18c).

## 25 Descripción detallada de la invención

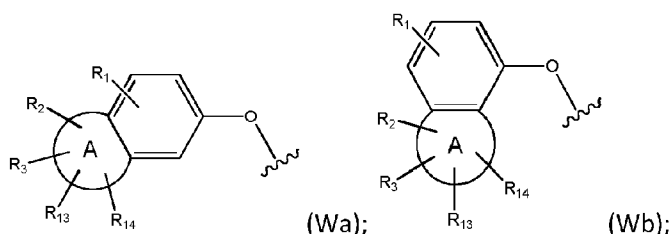
La presente invención proporciona un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 para uso en la profilaxis o el tratamiento del dolor.

Convenientemente, el modulador es un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

W es un grupo (Wa), un grupo (Wb), un grupo (Wc) o un grupo (Wd):



en donde:

35 R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o halo;

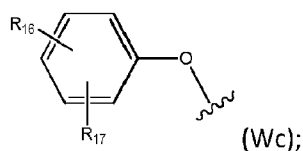
R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>3</sub> está ausente;

R<sub>13</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>13</sub> está ausente;

R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>14</sub> está ausente;

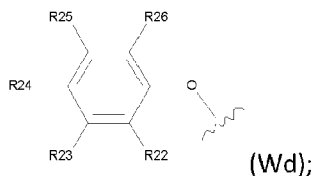
A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O; cuyo heterociclo está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, o un grupo ciclopentilo para formar un tríciclo cuando se considera junto con el fenilo;

- 5 en donde  $R_2$  y  $R_3$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;  $R_2$  puede estar unido a un átomo de anillo condensado; y en donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;



en donde:

- 10  $R_{16}$  es halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1-4</sub> o CN;  
 $R_{17}$  es H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; con la condición de que cuando  $R_{17}$  es H,  $R_{16}$  no está en la posición para;



en donde:

- 15  $R_{22}$  es H, Cl, F o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 $R_{23}$  es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 $R_{24}$  es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;  
 $R_{25}$  es H, Cl, F, O-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 $R_{26}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 20 en donde para  $R_{22}$  a  $R_{26}$ , alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con O-metilo;  
con las condiciones de que:  
no todos de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  pueden ser H;  
cuando  $R_4$  es H, entonces  $R_{33}$  es metilo o CF<sub>3</sub> y  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  y  $R_{26}$  son todos H;  
cuando uno de  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  o  $R_{26}$  es F, entonces al menos uno de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  no puede ser H o F; y
- 25 cuando  $R_{24}$  no es H, al menos uno de  $R_{22}$  o  $R_{23}$  no es H;

X es CH o N;

Y es CR<sub>15</sub> o N;

$R_{15}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wc), Z es un grupo (Za):

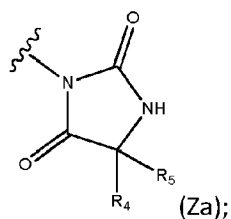
- 30 X es CH o N;

Y es CR<sub>15</sub> o N;

$R_{15}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wc), Z es un grupo (Za):



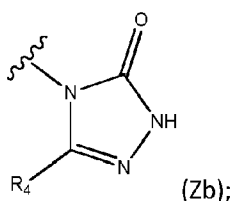


en donde:

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 5 o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden condensar para formar espirocarbociclilo C<sub>3-4</sub>;  
cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wd), Z es un grupo (Zb):

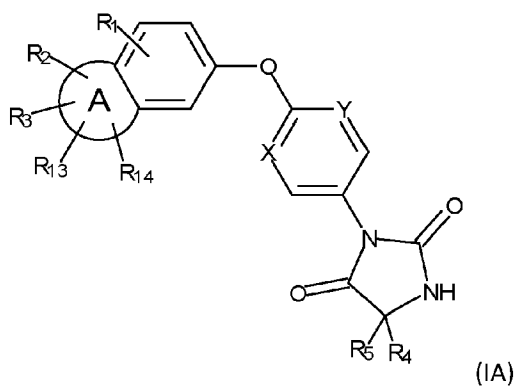


en donde:

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

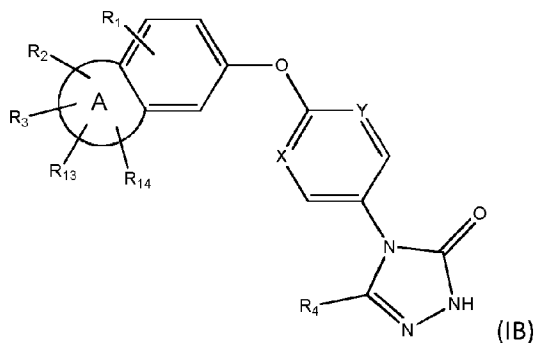
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como medicamentos, en particular para la profilaxis o el tratamiento del dolor, tal como el dolor neuropático o inflamatorio.

En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (IA):



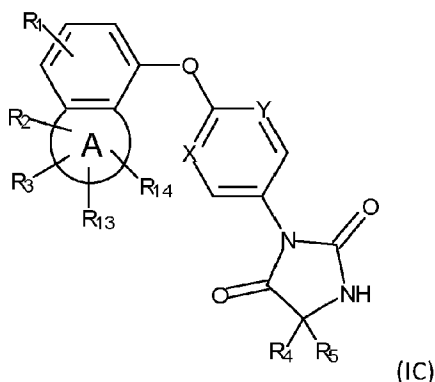
- 15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, A, X, Y, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (IB):



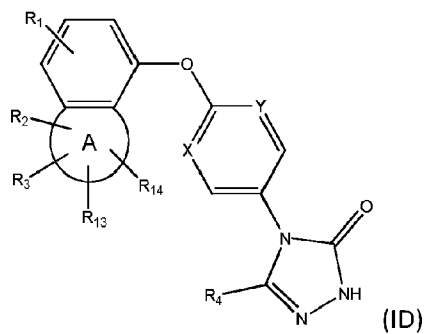
en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A, X, Y y  $R_4$  son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (IC):



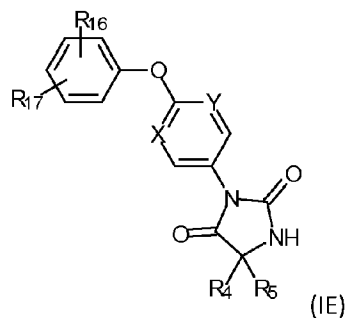
5 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A, X, Y,  $R_4$  y  $R_5$  son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (ID):



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A, X, Y y  $R_4$  son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

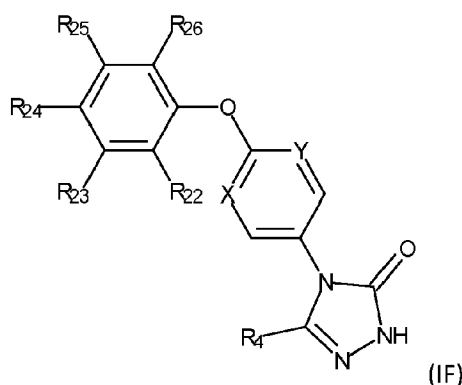
En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (IE):



10

en donde  $R_{16}$  y  $R_{17}$ , X, Y,  $R_4$  y  $R_5$  son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, el modulador es un compuesto de fórmula (IF):

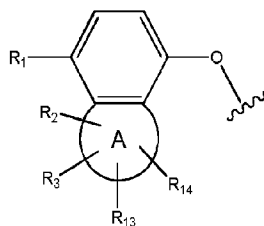


en donde R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, X, Y y R<sub>4</sub> son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Convenientemente, R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>1</sub> es H o metilo. En una realización de la invención R<sub>1</sub> es H. En otra realización de la invención R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo.

5 Cuando W es el grupo (Wa), convenientemente R<sub>1</sub> es H. Cuando W es el grupo (Wb), convenientemente R<sub>1</sub> es H o metilo.

Cuando W es el grupo (Wb), convenientemente R<sub>1</sub> está colocado en la posición para del anillo de fenilo, como se ilustra a continuación:



10 Convenientemente R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o ciclopropilo, especialmente metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub>. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es espirocarbociclilo C<sub>3</sub>. En otra realización de la invención R<sub>2</sub> es espirocarbociclilo C<sub>4</sub>. En una realización adicional de la invención R<sub>2</sub> es espirocarbociclilo C<sub>5</sub>. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular

15 trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es halo, en particular fluoro. En otra realización de la invención R<sub>2</sub> es H.

En una realización de la invención R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o halo. Alternativamente, R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. Convenientemente R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>3</sub> es H. En una realización de la invención R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o ciclopropilo, especialmente metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo, tal como metilo o etilo. En una realización de la invención, R<sub>3</sub> es halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En una realización de la invención R<sub>3</sub> es halo, en particular fluoro. El experto apreciará que, dependiendo del tamaño, la presencia de heteroátomos y el grado de insaturación del anillo A, R<sub>3</sub> puede estar ausente. En consecuencia, en otra realización de la invención R<sub>3</sub> está ausente. Convenientemente R<sub>3</sub> es H, metilo o trifluorometilo.

25 En una realización de la invención R<sub>2</sub> puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub> y R<sub>3</sub> puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización particular de la invención, R<sub>2</sub> puede ser metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub>, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo y R<sub>3</sub> puede ser H, metilo, etilo o trifluorometilo. En ciertas realizaciones de la invención R<sub>3</sub> es H y R<sub>2</sub> es H, metilo, etilo, isopropilo o espirocarbociclilo C<sub>3-4</sub>. En realizaciones adicionales de la invención R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> son ambos fluoro (tales como unidos al mismo átomo de carbono del anillo). En una realización de la invención R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>3</sub> es H, por ejemplo R<sub>2</sub> es metilo, etilo, terc-butilo o ciclopropilo. En una realización de la invención R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es etilo y R<sub>3</sub> es etilo o R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es etilo. En otra realización de la invención R<sub>2</sub> es trifluorometilo y R<sub>3</sub> es metilo.

35 En una realización de la invención R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos al mismo átomo del anillo. En una realización alternativa de la invención R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos a diferentes átomos del anillo.

En una realización de la invención R<sub>13</sub> es H, F o metilo. En una realización de la invención R<sub>13</sub> es H. En otra realización de la invención R<sub>13</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo. En una realización adicional de la invención R<sub>13</sub> es halo, en particular fluoro. En una realización adicional de la invención R<sub>13</sub> es halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como trifluorometilo. El experto

apreciará que, dependiendo del tamaño, la presencia de heteroátomos y el grado de insaturación del anillo A, R<sub>13</sub> puede estar ausente. En consecuencia, en otra realización de la invención R<sub>13</sub> está ausente.

5 En una realización de la invención R<sub>14</sub> es H, F o metilo. En una realización de la invención R<sub>14</sub> es H. En otra realización de la invención R<sub>14</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo. En una realización adicional de la invención R<sub>14</sub> es halo, en particular fluoro. En una realización adicional de la invención R<sub>13</sub> es halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como trifluorometilo. El experto apreciará que, dependiendo del tamaño, la presencia de heteroátomos y el grado de insaturación del anillo A, R<sub>14</sub> puede estar ausente. En consecuencia, en otra realización de la invención R<sub>14</sub> está ausente.

En una realización de la invención R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> están unidos al mismo átomo del anillo. En una realización alternativa de la invención R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> están unidos a diferentes átomos del anillo.

10 En ciertas realizaciones de la invención R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> y halo, tal como H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. Convenientemente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre H, F, metilo y trifluorometilo.

15 Convenientemente, A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O; heterociclo que está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo para formar un tricyclo cuando se consideran junto con el fenilo. En una realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 miembros, con al menos un átomo de O; heterociclo que está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo para formar un tricyclo cuando se consideran junto con el fenilo. En otra realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 6 miembros, con al menos un átomo de O; heterociclo que está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo para formar un tricyclo cuando se consideran junto con el fenilo.

20 En una realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 miembros con al menos un átomo de O, heterociclo que está condensado con un grupo ciclopropilo para formar un tricyclo cuando se consideran junto con el fenilo. En otra realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 6 miembros con al menos un átomo de O, heterociclo que está condensado con un grupo ciclopropilo para formar un tricyclo cuando se consideran junto con el fenilo.

25 En una realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 miembros con al menos un átomo de O. En una realización de la invención, A es un heterociclo saturado o insaturado de 6 miembros con al menos un átomo de O.

30 En ciertas realizaciones de la invención, el anillo A contiene un heteroátomo. En otras realizaciones de la invención, el anillo A contiene dos heteroátomos (p. ej., dos átomos de oxígeno, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, o un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), en particular dos átomos de oxígeno o un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno.

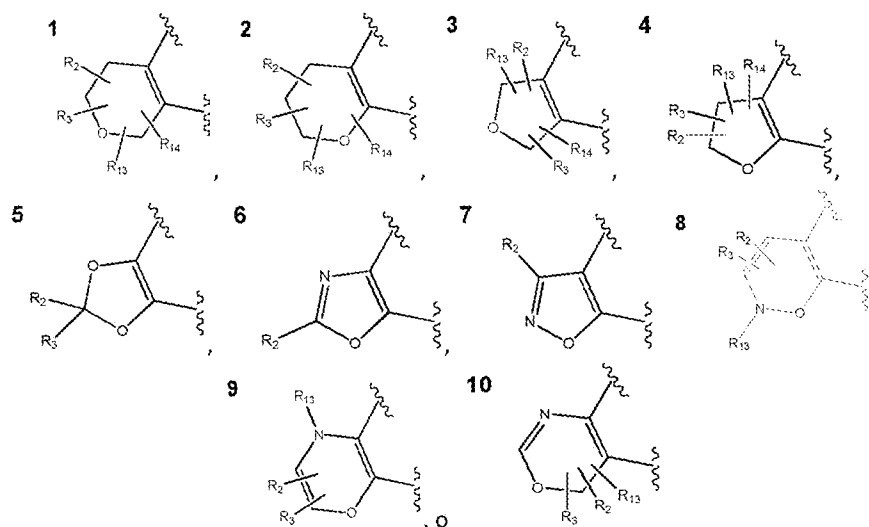
Convenientemente, A es dihidrofurano, isoxazol, dihidropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-oxazina o dihidropirano condensados con un grupo ciclopropilo.

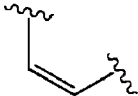
35 En una realización de la invención, A es dihidrofurano. En una realización de la invención, A es dihidropirano. En otra realización de la invención, A es dihidrofurano condensado con un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo. En otra realización de la invención, A es dihidropirano condensado con un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo. En una realización adicional de la invención, A es dihidrofurano condensado con un grupo ciclopropilo. En otra realización más de la invención, A es dihidropirano condensado con un grupo ciclopropilo.

40 En una realización de la invención, A está condensado con un grupo ciclopropilo. En otra realización, A está condensado con un grupo ciclobutilo. En otra realización de la invención, A está condensado con un grupo ciclopentilo. En una realización de la invención, A no está condensado con un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo.

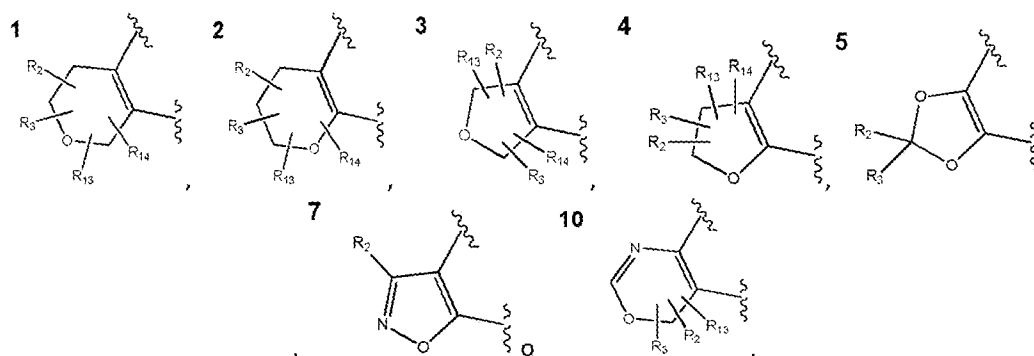
45 En una realización de la invención, A es dihidrofurano, dihidropirano, furano, pirano, oxazol, isoxazol, oxazina, dioxina o 1,3-dioxalano. En otra realización, A es dihidrofurano, dihidropirano o 1,3-dioxalano.

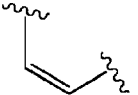
En una realización de la invención, A es:



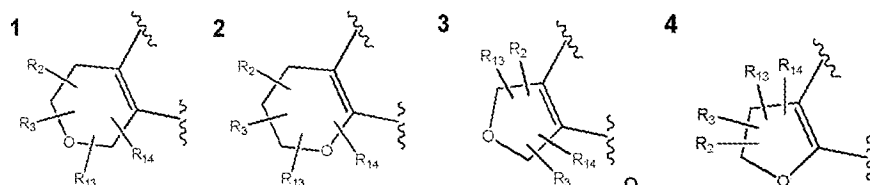
en donde  denota una porción del anillo de fenilo al que está condensado el anillo A.

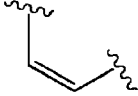
5 En otra realización de la invención, A es:



en donde  denota una porción del anillo de fenilo al que está condensado el anillo A.

En otra realización de la invención, A es:



10 en donde  denota una porción del anillo de fenilo al que está condensado el anillo A.

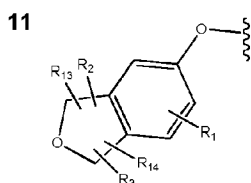
Cuando A contiene un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno, convenientemente el heterociclo es dihidrofurano.

Cuando A es un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno, convenientemente el átomo de oxígeno está situado en la posición bencílica con respecto al anillo de fenilo.

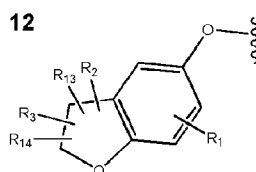
Cuando W es el grupo (Wa), convenientemente A es un heterociclo de 5 miembros que contiene un heteroátomo, en donde el átomo de oxígeno está situado en la posición bencílica o para con respecto al anillo de fenilo.

- 5 Cuando W es el grupo (Wb), convenientemente A es un heterociclo de 5 miembros que contiene un heteroátomo, en donde el átomo de oxígeno está situado en la posición bencílica o meta con respecto al anillo de fenilo.

Cuando W es el grupo (Wa), en una realización de la invención, el grupo (Wa) es:

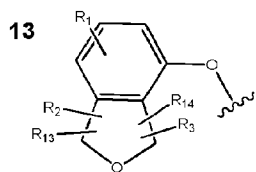


Cuando W es el grupo (Wa), en otra realización de la invención, el grupo (Wa) es:

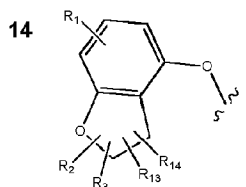


10

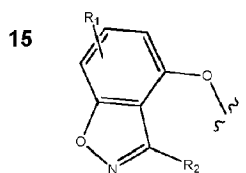
Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, el grupo (Wb) es:



Cuando W es el grupo (Wb), en otra realización de la invención, (Wb) es:



- 15 Cuando W es el grupo (Wb) en una realización adicional de la invención, el grupo (Wb) es:

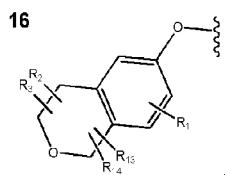


Cuando A contiene un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, convenientemente el heterociclo es dihidropirano.

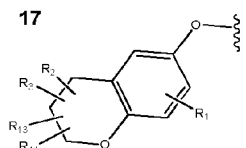
- 20 Cuando W es el grupo (Wa), convenientemente A es un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno está situado en la posición para con respecto al anillo de fenilo.

Cuando W es el grupo (Wb), convenientemente A contiene un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno está situado en la posición meta con respecto al anillo de fenilo.

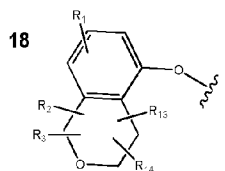
Cuando W es el grupo (Wa), en una realización de la invención, el grupo (Wa) es:



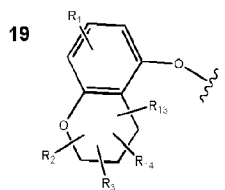
Cuando W es el grupo (Wa), en otra realización de la invención, el grupo (Wa) es:



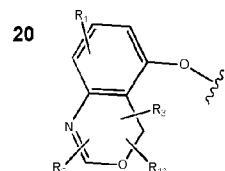
5 Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, el grupo (Wb) es:



Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, el grupo (Wb) es:

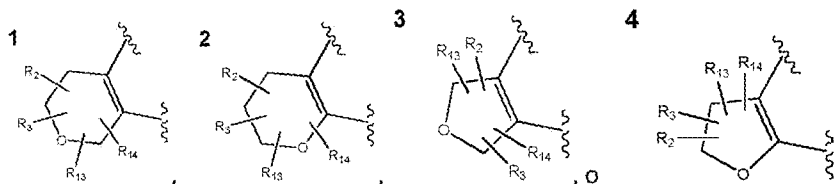


Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, el grupo (Wb) es:

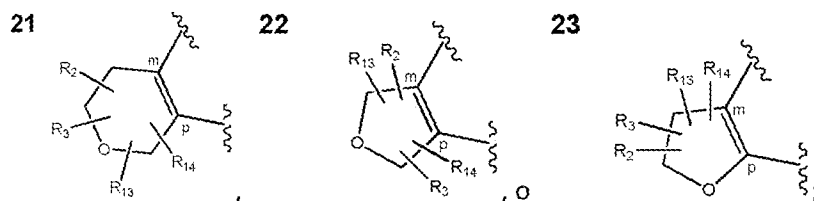


10

Cuando W es el grupo (Wa), en una realización de la invención, A es:

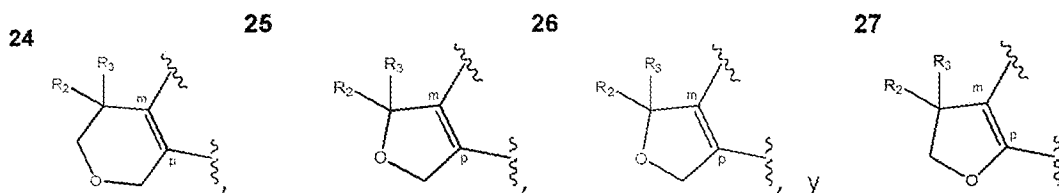


Cuando W es el grupo (Wa), en una realización de la invención, A es:



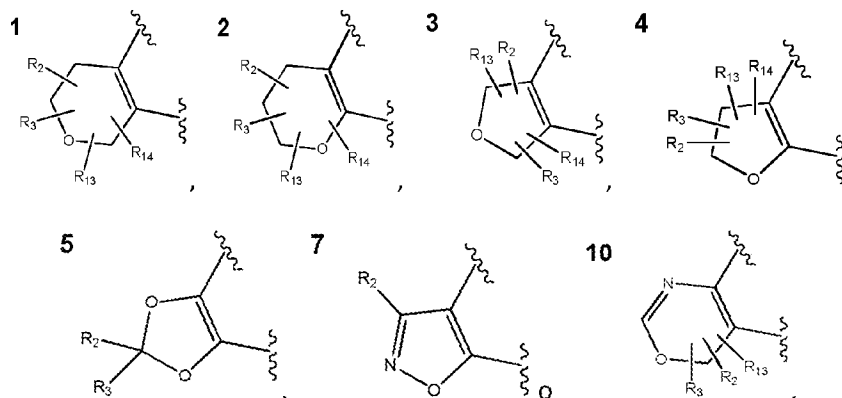
15 en donde m y p denotan las posiciones meta y para, respectivamente, del anillo A con respecto al anillo de fenilo.

Cuando W es el grupo (Wa), en una realización adicional de la invención, A se selecciona del grupo que consiste en:

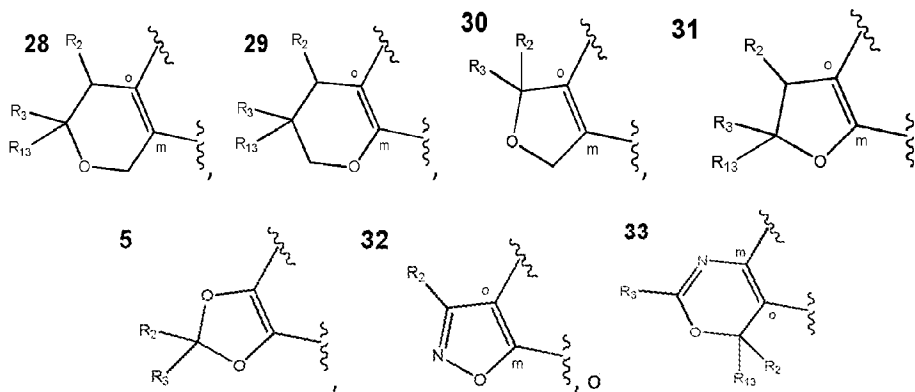


en donde m y p denotan las posiciones meta y para, respectivamente, del anillo A con respecto al anillo de fenilo.

5 Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, A es:

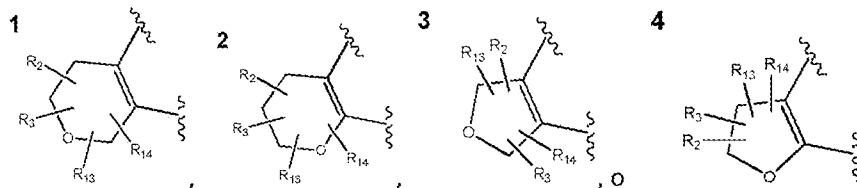


Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, A es:



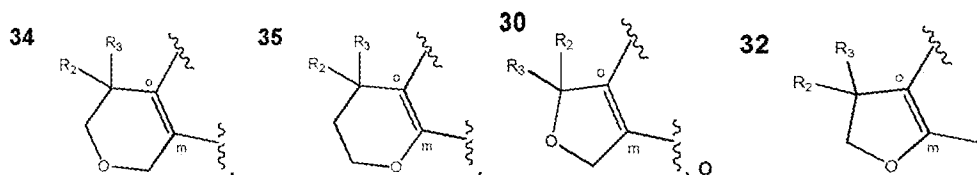
en donde m y o denotan las posiciones meta y orto, respectivamente, del anillo A con respecto al anillo de fenilo.

Cuando W es el grupo (Wb), en una realización de la invención, A es:



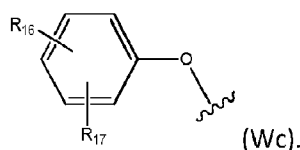


Cuando W es el grupo (Wb), en otra realización de la invención, A es:



en donde m y o denotan las posiciones meta y orto, respectivamente, del anillo A con respecto al anillo de fenilo.

- 5 En una realización de la invención, W es el grupo (Wc):



- 10 En una realización de la invención R<sub>16</sub> es alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>16</sub> es metoxi. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>16</sub> es metilo. En una realización adicional de la invención R<sub>16</sub> es etilo. En otra realización más de la invención R<sub>16</sub> es propilo. En otra realización más de la invención R<sub>16</sub> es butilo. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es halo. En otra realización de la invención R<sub>16</sub> es cloro. En una realización adicional de la invención R<sub>16</sub> es flúor. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>16</sub> es trifluorometoxi. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es halo-alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>16</sub> es trifluorometilo. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es ciano.

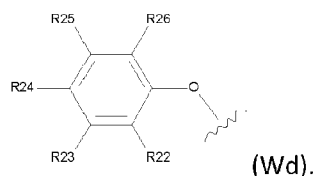
- 15 En una realización de la invención, R<sub>17</sub> es H. En una realización de la invención R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización de la invención R<sub>17</sub> es metilo. En una realización de la invención R<sub>17</sub> es halo. En otra realización de la invención, R<sub>17</sub> es cloro. En una realización adicional de la invención R<sub>17</sub> es flúor. En una realización de la invención R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>17</sub> es ciano.

- 20 En una realización de la invención R<sub>16</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sub>17</sub> es H, ciano o alquilo; X es N, Y es N o CR<sub>15</sub>, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o H. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es propilo, butilo, metoxi, propoxi o trifluorometoxi; R<sub>17</sub> es H, ciano o metilo; X es N, Y es N o CR<sub>15</sub>, R<sub>4</sub> es etilo y R<sub>5</sub> es metilo o H.

En una realización, uno de R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> está en la posición para y el restante R<sub>16</sub> o R<sub>17</sub> está en la posición meta. En una realización, uno de R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> está en la posición para y el restante R<sub>16</sub> o R<sub>17</sub> está en posición orto.

- 25 En una realización de la invención R<sub>16</sub> es alcoxi C<sub>1-4</sub> y R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es metoxi y R<sub>17</sub> es metilo. En una realización de la invención R<sub>16</sub> es alcoxi C<sub>1-4</sub> en posición meta y R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> en posición para. En una realización adicional de la invención R<sub>16</sub> es metoxi en la posición meta, R<sub>17</sub> es metilo en la posición para, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub> es H, R<sub>4</sub> está en la configuración R. En otra realización más de la invención R<sub>16</sub> es metoxi en la posición meta, R<sub>17</sub> es metilo en la posición para, X es N, Y es CH, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sub>5</sub> es H y la configuración absoluta del centro estereogénico es R. En otra realización más de la invención, R<sub>16</sub> es metoxi en la posición meta, R<sub>17</sub> es metilo en la posición para, X es N, Y es CH, R<sub>4</sub> es etilo, R<sub>5</sub> es H y la configuración absoluta del centro estereogénico es R.

En una realización de la invención, W es el grupo (Wd):



- 35 En una realización de la invención, R<sub>22</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son H. En otra realización R<sub>23</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, tales como alquilo C<sub>1-2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-2</sub> u OCF<sub>3</sub>, en particular OCF<sub>3</sub> y R<sub>24</sub> es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, tales como F, alquilo C<sub>1-2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-2</sub> u OCF<sub>3</sub>, en particular F o metilo y R<sub>22</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son H.

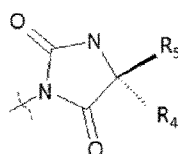
Alternativamente, cuando W es el grupo (Wd), convenientemente cuatro de R<sub>22</sub> a R<sub>26</sub> son H y uno de R<sub>22</sub> a R<sub>26</sub>, en particular R<sub>22</sub> o R<sub>23</sub>, es distinto de H. Cuando R<sub>22</sub> es distinto de H, convenientemente es metilo. Cuando R<sub>23</sub> es distinto de H, convenientemente es OCF<sub>3</sub>.

Cuando Z es (Za), convenientemente, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>4</sub> es metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. En otra realización de la invención R<sub>4</sub> es metilo. En una realización adicional de la invención R<sub>4</sub> es etilo. En otra realización más de la invención R<sub>4</sub> es propilo, tal como isopropilo. En otra realización más de la invención R<sub>4</sub> es butilo, tal como t-butilo.

- 5 Convenientemente, R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización de la invención R<sub>5</sub> es H. En otra realización de la invención R<sub>4</sub> es metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. En otra realización de la invención R<sub>4</sub> es metilo. En otra realización más de la invención R<sub>4</sub> es etilo. En otra realización más de la invención R<sub>4</sub> es propilo, tal como isopropilo. En otra realización más de la invención R<sub>4</sub> es butilo, tal como t-butilo.

- 10 En una realización de la invención R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un espirocarbociclilo C<sub>3</sub>. En una segunda realización de la invención R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman un espirocarbociclilo C<sub>4</sub>. En una realización adicional de la invención R<sub>4</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es metilo. En una realización de particular interés, R<sub>4</sub> es etilo y R<sub>5</sub> es metilo. En otra realización, R<sub>4</sub> es etilo y R<sub>5</sub> es etilo. En una realización adicional, R<sub>4</sub> es etilo y R<sub>5</sub> es H.

Convenientemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la disposición estereoquímica:



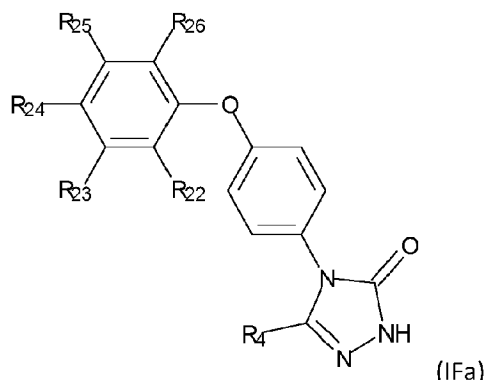
- 15 Cuando Z es (Zb), en una realización de la invención R<sub>4</sub> es H. En una realización adicional de la invención R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o ciclopropilo. En una realización de la invención R<sub>4</sub> es metilo. En otra realización de la invención R<sub>4</sub> es etilo.

En una realización de la invención X es CH. En otra realización de la invención X es N.

- 20 En una realización de la invención Y es CR<sub>15</sub>. En otra realización de la invención, Y es N. En otra realización de la invención, Y es CR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> es H. En otra realización más de la invención, Y es CR<sub>15</sub>, en donde R<sub>15</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo.

- En una realización de la invención, X es CH e Y es CR<sub>15</sub>, en donde R<sub>15</sub> es H. En otra realización de la invención, X es N e Y es CR<sub>15</sub>, en donde R<sub>15</sub> es H. En una realización adicional de la invención, X es N e Y es CR<sub>15</sub>, en donde R<sub>15</sub> es metilo. En otra realización de la invención, X es CH e Y es CR<sub>15</sub>, en donde R<sub>15</sub> es metilo. En otra realización más de la invención, X es N e Y es N.
- 25

Convenientemente, cuando Z es (Zb), una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (IFa):



en donde:

- R<sub>4</sub> es CH<sub>3</sub> o H;
- 30 R<sub>22</sub> es H, Cl, para alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>23</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sub>24</sub> es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;
- R<sub>25</sub> es H, Cl, F, O-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>; y
- R<sub>26</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en donde alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con O-metilo;

con las condiciones de que:

no todos R<sub>22</sub> a R<sub>26</sub> pueden ser H;

cuando R<sub>4</sub> es H, entonces R<sub>23</sub> es metilo o CF<sub>3</sub> y R<sub>22</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son todos H;

5 cuando uno de R<sub>22</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> o R<sub>26</sub> es F, entonces R<sub>22</sub> a R<sub>26</sub> no pueden ser H o F; y

cuando R<sub>24</sub> no es H, al menos uno de R<sub>22</sub> o R<sub>23</sub> no es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>22</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización R<sub>22</sub> es metilo. En otra realización R<sub>22</sub> es etilo. En otra realización más, R<sub>22</sub> es propilo.

10 En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>22</sub> es Cl.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>22</sub> es F.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es H.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es metilo.

15 En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es cloro.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es metoxi. En otra realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es etoxi.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es trifluorometilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es trifluorometoxi.

20 En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>23</sub> es N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>24</sub> es H.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>24</sub> es metilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>24</sub> es cloro.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>24</sub> es flúor.

25 En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>25</sub> es H.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>25</sub> es metilo.

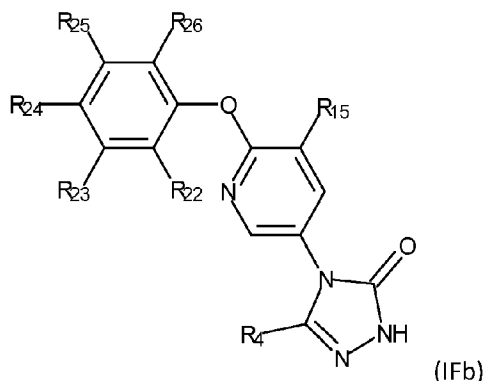
En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>25</sub> es cloro.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>25</sub> es flúor.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>26</sub> es H.

30 En una realización de los compuestos de fórmula (IFa) R<sub>26</sub> es metilo.

Convenientemente, cuando Z es (Zb), una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (IFb):



en donde:

R<sub>4</sub> es H o Me

5 R<sub>23</sub> es alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> u O-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>22</sub> es H,

o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son ambos metilo;

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son H;

R<sub>15</sub> es H o metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>4</sub> es H.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>4</sub> es metilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>22</sub> es H.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>22</sub> es metilo.

15 En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>23</sub> es alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>23</sub> es propilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>23</sub> es metilo.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>23</sub> es O-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. En otra realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>23</sub> es etoxi.

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>24</sub> es H

20 En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>25</sub> es H

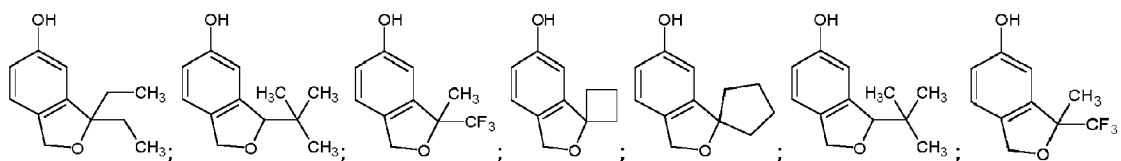
En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>26</sub> es H

En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>15</sub> es H

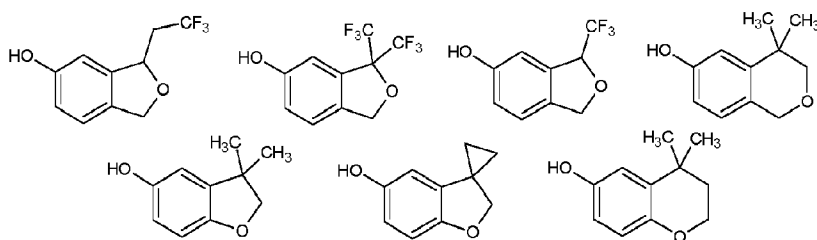
En una realización de los compuestos de fórmula (IFb) R<sub>15</sub> es metilo.

25 Las referencias a la "fórmula (I)" también deben interpretarse como referencias a la fórmula (IA), fórmula (IB), fórmula (IC), fórmula (ID), fórmula (IE), fórmula (IF), fórmula (IFa) y fórmula (IFb) según corresponda a las circunstancias.

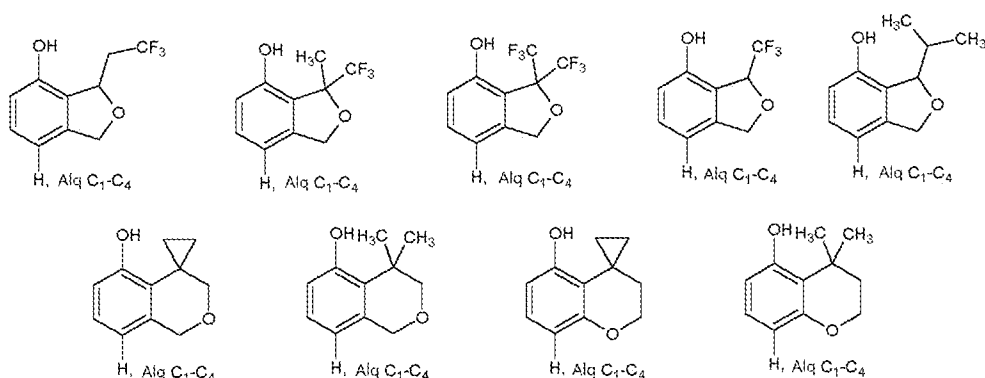
Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) puede contener un grupo W correspondiente a uno de los siguientes grupos fenol:



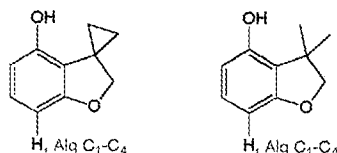
Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo (Wa) correspondiente a uno de los siguientes grupos fenol:



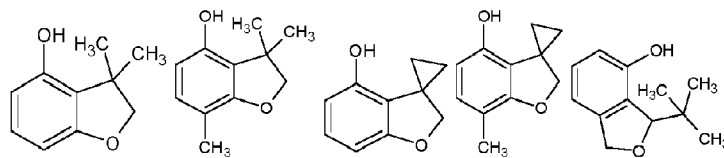
5 Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo (Wb) correspondiente a uno de los siguientes grupos fenol:



10 Alternativamente, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo (Wb) correspondiente a uno de los siguientes grupos fenol:



Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede contener un grupo (Wb) correspondiente a uno de los siguientes grupos fenol:



15 Cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wa), Convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

3-[2-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;

3-[2-[(3,3-dietil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;

3-[2-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);

20 3-[2-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);

5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);

- 5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 3-[2-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[2-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 5 3-[2-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[2-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 5,5-dimetil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;
- 10 5,5-dimetil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclopentano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;
- 5,5-dimetil-3-[2-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 5,5-dimetil-3-[2-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 15 3-[2-[(3,3-dimetil-2H-benzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[2-(4,4-dimetilisocroman-6-il)oxipirimidin-5-il]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[2-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[2-[(3,3-dietil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona;
- 20 (5R)-3-[2-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-3-[2-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- 25 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-3-[2-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- 30 (5R)-5-etil-3-[2-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-3-[2-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-3-[2-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- 35 (5R)-5-etil-5-metil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclopentano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- 40 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-3-[2-[(3,3-dimetil-2H-benzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[2-(4,4-dimetilisocroman-6-il)oxipirimidin-5-il]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;

- (5R)-3-[6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- 5 (5R)-3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- 10 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- 15 (5R)-3-[6-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-3-[6-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclopentano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- 20 (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2H-benzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- 25 (5R)-3-[6-(4,4-dimetilisocroman-6-il)oxi-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 30 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 3-[6-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[6-[(3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 35 3-[6-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[6-[(3-ciclopropil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 5,5-dimetil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- 40 5,5-dimetil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclopentano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- 5,5-dimetil-3-[6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 5,5-dimetil-3-[6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);

- 3-[6-[(3,3-dimetil-2H-benzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[6-(4,4-dimetilisocroman-6-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-5-metil-3-piridil]-5-etil-5-metilimidazolidina-2,4-diona;
- 5 (5R)-5-etil-5-metil-3-[5-metil-6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[5-metil-6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(5-metil-6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- 10 (5R)-5-etil-5-metil-3-[5-metil-6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-[5-metil-6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- 5,5-dimetil-3-(5-metil-6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]oxi]piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 15 5,5-dimetil-3-(5-metil-6-[[3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]oxi]piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- 20 (5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2H-benzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona;
- 25 (5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);
- (5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-{4-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]fenil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona; y
- 30 (5R)-3-[4-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wa), el compuesto de fórmula (I) es:

- 5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 35 5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- 3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);
- 40 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);
- 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);



- 5,5-dimetil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona  
 (diastereoisómero 1);
- 5 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona  
 (diastereoisómero 2);  
 (5R)-5-etil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-5-etil-3-[2-[(3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona  
 (diastereoisómero 1);
- 10 (5R)-5-etil-3-[2-[(3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona  
 (diastereoisómero 2);  
 (5R)-5-etil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi)pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-3-[4-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]fenil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 Cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wb), convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:  
 (5R)-3-[4-(1,3-dihidro-2-benzofuran-4-iloxi)fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-metil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-[4-[(3,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[4-[(3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 20 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-(1-metiletil)-1,2-bencisoxazol-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-[4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
- 25 (5R)-3-[2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;  
 7-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;  
 6-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;  
 3-[6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-[2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-5-(1,1-dimetiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 30 (5R)-5-etil-3-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-[(3S/R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de  
 diastereoisómeros);
- 35 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros  
 1 y 2);  
 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de  
 diastereoisómeros);
- 40 (5R)-5-etil-3-[6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona (diastereoisómeros 1  
 y 2);

- 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de racematos);
- 5,5-dimetil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómeros 1 y 2);
- 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- 5 5,5-dimetil-3-{6-[(1a-metil-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (enantiómero 1 y enantiómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{6-(1H-espiro[2-benzopiran-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- 3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-(1-metiletil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 10 (5R)-3-{6-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-5-etil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-{6-(1H-espiro[2-benzopiran-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-(2,3-dihidroespiro[cromen-4,1'-ciclopropan]-5-iloxi)-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-{6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de racemato, enantiómero 1 y enantiómero 2);
- 15 (5R)-5-etil-5-metil-3-{6-[(3-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{6-(1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-iloxi)-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- 20 3-{6-[(3-etil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona (mezcla de racemato, enantiómero 1, enantiómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-(4-metilcroman-5-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona (mezcla de diastereoisómeros, diastereoisómero 1, diastereoisómero 2);
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona;
- 25 (5R)-3-{2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipirimidin-5-il}-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-(7-metilespiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 30 (5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(2,4,4-trimetil-4H-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-{2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona;
- 3-{2-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxipirimidin-5-il}-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
- 5,5-dimetil-3-{2-(7-metilespiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-4-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona;
- 35 (5R)-5-etil-3-{2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il}imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-3-{6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil}imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-{6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil}imidazolidina-2,4-diona;
- 40 (5R)-3-{6-(3,3-dimetilisocroman-5-il)oxi-3-piridil}-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
- (5R)-3-{6-[(3,3-dietil-1H-isobenzofuran-4-il)oxi]-3-piridil}-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-[(2,4,4-trimetil-3,1-benzoxazin-5-il)oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;  
 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En particular, cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wb), el compuesto de fórmula (I) es:

(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

10 5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-[2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;

15 (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wc), convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

(5R)-5-metil-3-[4-[(3-metilfenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

20 (5R)-5-metil-3-[4-[(3-(metiloxi)fenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[4-[(3-(etiloxi)fenil)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[4-[(3-cloro-5-fluorofenil)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5S)-3-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

25 (5R)-5-metil-3-[4-[(2-metil-5-(metiloxi)fenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[4-[(4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[6-[(3-(1-metiletil)fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[6-[(3-[(1-metiletil)oxi]fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[6-[(2,5-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

30 (5R)-3-[6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-[6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil]-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[6-[(4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-metil-3-[6-[(2-metil-5-(metiloxi)fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

35 (5R)-5-metil-3-[6-[(2-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-[4-[(3-(metiloxi)fenil)oxi]fenil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-[6-[(4-metil-3-(metiloxi)fenil)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;

- (5S)-5-etil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-(4-[[3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 3-(4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5 3-(6-[(2-etilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 3-(6-[(2,6-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-(1-metiletil)-3-(4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-metil-3-(2-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 10 (5R)-5-(1,1-dimetiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 7-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;
- 6-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(1-metiletil)benzonitrilo;
- 15 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;
- 3-(6-[(4-fluoro-3-metilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 3-(6-[(4-fluoro-2-metilfenil)oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-(1-metiletil)-3-(6-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- 20 3-(6-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- 3-(2-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-5-metil-3-(2-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi]-5-pirimidinil)-2,4-imidazolidinadiona;
- (5R)-5-etil-3-(2-[[3-(etiloxi)-4-metilfenil]oxi]-5-pirimidinil)-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;
- 5,5-dimetil-3-[6-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 25 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-etilbenzonitrilo;
- 2-cloro-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo;
- 5,5-dimetil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(metiloxi)benzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-metilbenzonitrilo;
- 30 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-etilbenzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-pirimidinil]oxi]-2-etilbenzonitrilo;
- 3-ciclopropil-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo;
- 35 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo;
- 4-[[5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi]-2-(etiloxi)benzonitrilo;

- 2-ciclopropil-4-([5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 5,5-dimetil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 4-([5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi)-3-(1,1-dimetiletil)benzonitrilo;  
 4-([5-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2-piridinil]oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo;  
 5 4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo;  
 3-ciclopropil-4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;  
 2-ciclopropil-4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 10 3-(1,1-dimetiletil)-4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 3-(1,1-dimetiletil)-4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo;  
 4-([4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)fenil]oxi)-2-(etiloxi)benzonitrilo;  
 4-([4-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil]oxi)-2-(etiloxi)benzonitrilo;  
 15 3-ciclopropil-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 3-(1,1-dimetiletil)-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo;  
 4-([4-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]fenil]oxi)-2-(metiloxi)benzonitrilo;  
 2-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 20 (5R)-5-etil-3-[6-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 2-ciclopropil-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;  
 (5R)-5-etil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 25 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-3-metilbenzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo;  
 3-etil-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-3-metilbenzonitrilo;  
 30 3-(1,1-dimetiletil)-4-([5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzonitrilo;  
 4-([5-[(4R)-4-etil-4-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo;  
 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, cuando Z es (Za) y W es el grupo (Wc), el compuesto de fórmula (I) es:

- (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 35 (5R)-5-etil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[2-([4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona

5,5-dimetil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona

(5R)-5-etil-3-(6-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cuando Z es (Zb) y W es (Wa), convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

4-{6-[(3,3-dietil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]piridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

4-{6-[(3-terc-butil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]piridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona  
(enantiómero 1);

10 4-{6-[(3-terc-butil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]piridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona  
(enantiómero 2);

5-metil-4-(6-{[3-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]oxi}piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (enantiómero 1);

5-metil-4-(6-{[3-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]oxi}piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (enantiómero 2);

15 5-metil-4-[6-(3H-espiro[2-benzofuran-1, 1'-ciclobutan]-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-[6-(3H-espiro[2-benzofuran-1, 1'-ciclopentan]-6-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando Z es (Zb) y W es (Wb), convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

4-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]piridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

20 4-{6-[(3-terc-butil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]piridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

5-metil-4-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

4-{6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-[5-metil-6-(espiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

25 5-metil-4-[5-metil-6-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-il)oxi]piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-[6-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-il)oxi]piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-[6-(espiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona; y

5-metil-4-[2-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-il)oxi]pirimidin-5-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

30 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, cuando Z es (Zb) y W es el grupo (Wb), el compuesto de fórmula (I) es:

5-metil-4-[6-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-il)oxi]piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-[6-(espiro[1-benzofuran-3, 1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Cuando Z es (Zb) y W es (Wd), convenientemente el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

5-metil-4-(4-{[4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-metil-4-(4-{[3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

4-{4-[(3-etilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

4-{4-[(2,6-dimetilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

- 4-(4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3-clorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3,4-diclorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5 4-{4-[(2,4-diclorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3-cloro-2-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(4-[[3-cloro-5-(metiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-{4-[(3-(trifluorometil)oxi)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3-metilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 10 5-metil-4-{4-[(3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3-cloro-5-fluorofenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(2,3-dimetilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-{4-[(2-metil-5-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 15 4-{4-[(3,4-dimetilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(3,5-dimetilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(2,5-dimetilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-{4-[(2-metilfenil)oxi]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(2-etilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 20 5-metil-4-{4-[(3-(1-metiletil)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(4-[[3-(dimetilamino)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[(2-fluoro-6-metilfenil)oxi]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-{4-[(2-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(4-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 25 4-{4-[(3-metilfenil)oxi]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(4-[[3-trifluorometil]fenil]oxi}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ona;  
 5-metil-4-{5-metil-6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(6-[[3-(etiloxi)fenil]oxi]-5-metil-3-piridinil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 30 4-{6-[(2,3-dimetilfenil)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-(6-[[3-(1-metiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 4-(6-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi]-3-piridinil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 5-metil-4-{6-[4-metil-3-(trifluorometoxi)fenoxi]piridin-3-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 35 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) no es una sal farmacéuticamente aceptable (o no cualquier sal).

Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) no es un solvato.

Con respecto a los compuestos mencionados específicamente enumerados anteriormente, los términos enantiómero 1, enantiómero 2, diastereómero 1 y diastereómero 2 se refieren al enantiómero o diastereómeros particulares nombrados en consecuencia y descritos en las divulgaciones originales de estos compuestos (véase los documentos WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994 y WO2013/182850).

Para evitar dudas, las realizaciones de cualquier característica de los compuestos de la invención se pueden combinar con cualquier realización de otra característica de los compuestos de la invención para crear una realización adicional.

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos particulares de halo son flúor y cloro, especialmente flúor.

Cuando el compuesto contiene un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, ya sea solo o formando parte de un grupo mayor, p.ej. alcoxi C<sub>1-4</sub>, el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o una combinación de los mismos. Ejemplos de alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Un grupo particular de grupos alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. Un ejemplo de alcoxi C<sub>1-4</sub> es metoxi.

El término 'halo-alquilo C<sub>1-4</sub>', como se usa en el presente documento, incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos por uno o más átomos de halo, por ejemplo fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Un grupo particular de halo-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplar incluyen grupos metilo y etilo sustituidos con uno a tres átomos de halo, en particular de uno a tres átomos de flúor, tales como trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

El término 'halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>', tal como se utiliza en el presente documento, incluye grupos alcoxi de cadena lineal, ramificada o cíclicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos por uno o más átomos de halo, por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Un grupo particular de halo-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplar incluye grupos metoxi y etoxi sustituidos por uno a tres átomos de halo, en particular uno a tres átomos de flúor.

La expresión "heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O" incluye, por ejemplo, dihidrofurano, dihidropirano, furano, pirano, oxazol, isoxazol, oxazina, dioxina, morfolina o 1,3-dioxalano.

Se apreciará que para usar en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge et al., 1977. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, p.ej., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, p.ej. ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Pueden usarse otras sales, p.ej. oxalatos o formiatos, en, por ejemplo, el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, opcionalmente pueden estar solvatados, p.ej. como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (p. ej., agua).

Para los usos de la invención se contemplan todos los isómeros de fórmula (I), incluidas todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuando están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los diastereoisómeros posibles, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isómeras pueden separarse o resolverse entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero determinado puede obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

Los compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentran más comúnmente en la naturaleza, o en donde se ha aumentado la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (denominándose este último concepto como "enriquecimiento isotópico") también se contemplan para los usos de la invención. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I o <sup>125</sup>I, que pueden ser isótopos de origen natural o no natural. A menos que se requiera enriquecimiento isotópico, convenientemente el contenido de isótopos del compuesto de fórmula (I) no se altera con respecto al que se encuentra comúnmente en la naturaleza.



Para los usos de la presente invención se contempla el uso de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones).

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a ser utilizados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60% puro, más convenientemente al menos un 75% puro y preferiblemente al menos 85% puro, especialmente al menos 98% puro (los porcentajes están en una base peso por peso). Para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como mediante los métodos representativos expuestos a continuación, los de los Ejemplos y sus modificaciones.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos en donde W es el grupo (Wa), se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en el documento WO2012/168710.

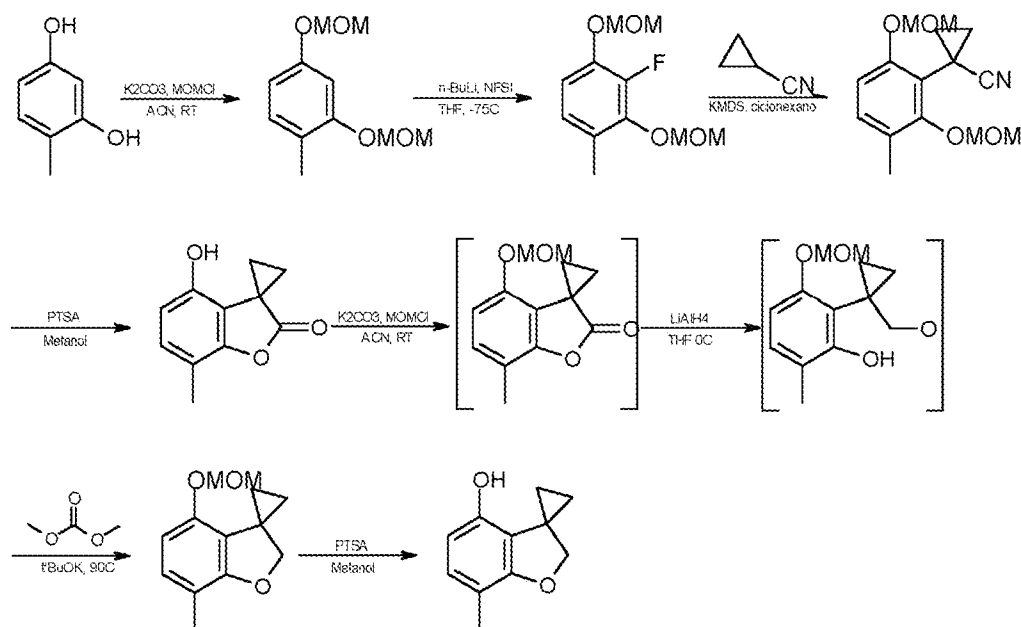
Los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos en donde W es el grupo (Wb), se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en el documento WO2012/076877.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos en donde W es el grupo (Wc), se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en el documento WO2011/069951.

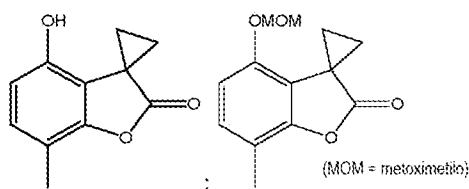
Los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos en donde W es el grupo (Wd), se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en el documento WO 2013/175215.

Ciertos compuestos de fórmula (I) en donde W es el grupo (Wb) también se pueden preparar mediante el siguiente método o enfoques análogos:

Esquema 1



En consecuencia, la presente invención proporciona los nuevos compuestos:



La presente invención proporciona un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 para uso en la profilaxis o el tratamiento del dolor en donde el modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definieron anteriormente.

Moduladores de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3

- 5 Un "modulador" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por canales Kv3.1 de ser humano y/o Kv3.2 de ser humano y/o Kv3.3 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos. Para determinar sus propiedades moduladoras, los compuestos de la invención pueden ensayarse en un ensayo como el proporcionado en el Ejemplo 1.
- 10 En una realización, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por canales Kv3.1 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos. Convenientemente, el pEC<sub>50</sub> del modulador está en el rango de 4-7 (tal como 5-6,5).
- 15 En una realización, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por canales Kv3.2 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos. Convenientemente, el pEC<sub>50</sub> del modulador está en el rango de 4-7 (tal como 5-6,5).
- 20 En una realización, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por canales Kv3.3 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos. Convenientemente, el pEC<sub>50</sub> del modulador está en el rango de 4-7 (tal como 5-6,5).
- 25 En otra realización, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por los canales Kv3.1 y Kv3.2 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos.
- 30 En otra realización, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por los canales Kv3.1 y Kv3.3 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos.
- 35 En una realización adicional, el modulador es capaz de producir al menos un 20% de potenciación de las corrientes de células completas mediadas por los canales Kv3.1, Kv3.2 y Kv3.3 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos.
- 40 En una realización de la invención, el modulador (tal como el compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.1 sobre la modulación de los canales Kv3.2. Por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.1 que para los canales Kv3.2. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.
- 45 En otra realización de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.2 sobre la modulación de los canales Kv3.1. Una vez más, por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.2 que para los canales Kv3.1. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables en donde W es Wb y R<sub>1</sub> es H pueden demostrar una mayor actividad para el canal Kv3.2 sobre el canal Kv3.1. El Ejemplo 15 divulgado en el documento WO2013/175215 es un compuesto de la invención que demuestra selectividad por los canales Kv3.2.
- 50 En una realización de la invención, el modulador (tal como el compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.1 sobre la modulación de los canales Kv3.3. Por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.1 que para los canales Kv3.3. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.
- 55 En otra realización de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.3 sobre la modulación de los canales Kv3.1. Una vez más, por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.3 que para los canales Kv3.1. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.
- 60 En una realización de la invención, el modulador (tal como el compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.2 sobre la modulación de los

canales Kv3.3. Por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.2 que para los canales Kv3.3. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.

5 En otra realización de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) es selectivo para la modulación de los canales Kv3.3 sobre la modulación de los canales Kv3.2. Una vez más, por selectivo se entiende que el modulador demuestra, por ejemplo, al menos una actividad de 2, 5 ó 10 veces para los canales Kv3.3 que para los canales Kv3.2. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.

10 En una realización adicional de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) demuestra una actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.1 y Kv3.2, por ejemplo la actividad para un canal es menos que 2 veces la del otro canal, tal como menos que 1,5 veces o menos que 1,2 veces. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables en donde W es Vb, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo, en la posición para pueden demostrar una actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.1 y Kv3.2. El compuesto 3 es un compuesto de la invención que demuestra una actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.1 y Kv3.2. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.

15 En una realización adicional de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) demuestra una actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.1 y Kv3.3, por ejemplo, la actividad para un canal es menos que 2 veces la del otro canal, tal como menos que 1,5 veces o menos que 1,2 veces. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.

20 En una realización adicional de la invención, el modulador (tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable) demuestra una actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.2 y Kv3.3, por ejemplo, la actividad para un canal es menos que 2 veces la del otro canal, tal como menos que 1,5 veces o menos que 1,2 veces. La actividad de un modulador se cuantifica convenientemente por su potencia según lo indicado por un valor EC<sub>50</sub>.

25 Convenientemente, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es selectivo sobre otros canales que se han asociado con el dolor. Por ejemplo, mientras que el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es capaz de proporcionar un aumento de las corrientes de células completas de, en promedio, al menos el 20% del aumento observado con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 micromolar, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 no tiene un efecto notable sobre las corrientes Kv3.4, Kv7.2/7.3 y/o Nav 1.7. Los ejemplos proporcionados en este documento proporcionan métodos adecuados para ensayar las corrientes Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3, Kv 3.4, Kv7.2/7.3 y Nav 1.7.

30 En una realización, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es selectivo sobre Kv3.4. Es decir, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es capaz de proporcionar un aumento de las corrientes de células completas de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 de, en promedio, al menos el 20% del aumento observado con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 micromolar, pero proporciona un aumento de menos que 10% (tal como menos que 5%, especialmente menos que 1% o convenientemente ningún aumento) en la corriente Kv3.4 a la misma concentración (p. ej., 10 uM).

35 En una realización, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es selectivo sobre Kv7.2/7.3. Es decir, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es capaz de proporcionar un aumento de las corrientes de células completas de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 de, en promedio, al menos el 20% del aumento observado con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 micromolar, pero proporciona un aumento de menos que 10% (tal como menos que 5%, especialmente menos que 1% o convenientemente ningún aumento) en la corriente Kv7.2/7.3 a la misma concentración (p. ej., 10 uM).

40 En una realización, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es selectivo sobre Nav1.7. Es decir, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es capaz de proporcionar un aumento de las corrientes de células completas de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 de, en promedio, al menos el 20% del aumento observado con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 micromolar, pero proporciona un aumento de menos que 10% (tal como menos que 5%, especialmente menos que 1% o convenientemente ningún aumento) en la corriente Nav1.7 a la misma concentración (p. ej., 10 uM).

Indicaciones de dolor

El término "tratamiento" o "tratar" como se usa en el presente documento incluye el control, mitigación, reducción o modulación del estado de la enfermedad o de sus síntomas.

55 El término "profilaxis" se utiliza en el presente documento para significar prevenir los síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto o prevenir la recurrencia de los síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto afectado y no se limita a la prevención completa de una aflicción.

En una realización de la invención, el dolor que puede estar mediado por un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es dolor crónico. En otra realización de la invención, el dolor es dolor agudo.

En una realización de la invención, las indicaciones de dolor que pueden estar mediadas por un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 son dolor nociceptivo, neuropático, inflamatorio o misceláneo.

- 5 El dolor nociceptivo representa la respuesta normal a una agresión o lesión nociva de tejidos tales como la piel, los músculos, los órganos viscerales, las articulaciones, los tendones o los huesos. Ejemplos de dolores nociceptivos que forman parte de la invención incluyen dolores somáticos: musculoesqueléticos (dolor articular, dolor miofascial) o cutáneos, que a menudo están bien localizados; o dolor visceral: órganos huecos o músculo liso.

- 10 El dolor neuropático es un dolor iniciado o causado por una lesión o enfermedad primaria en el sistema nervioso somatosensorial. Las anomalías sensoriales van desde déficits percibidos como parestesia (entumecimiento) hasta hipersensibilidad (hiperalgesia o alodinia) y disestesia (hormigueo y otras sensaciones). Los ejemplos de dolor neuropático que forman parte de la invención incluyen, entre otros, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor por lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma (después de la amputación) y dolor central posterior a un ataque cerebrovascular. Otras causas de dolor neuropático incluyen traumatismos, quimioterapia y exposición a metales pesados.

- 15 El dolor inflamatorio ocurre como resultado de la activación y sensibilización de la vía nociceptiva del dolor por una variedad de mediadores liberados en un sitio de inflamación del tejido. Los mediadores que han sido implicados como actores clave en el dolor inflamatorio son las citocinas proinflamatorias tales como IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 y TNF-alfa, quimiocinas, especies reactivas con el oxígeno, aminas vasoactivas, lípidos, ATP, ácido y otros factores liberados por la infiltración de leucocitos, células endoteliales vasculares o mastocitos residentes en los tejidos. Ejemplos de causas de dolor inflamatorio que forman parte de la invención incluyen apendicitis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y herpes zoster.

- 20 El dolor misceláneo se refiere a condiciones o trastornos dolorosos que no son fácilmente clasificables. La comprensión actual de sus mecanismos subyacentes es todavía rudimentaria, aunque se conocen bien terapias específicas para esos trastornos; incluyen dolor por cáncer, migraña y otros dolores de cabeza primarios y dolor generalizado del tipo fibromialgia.

Convenientemente, las indicaciones de dolor específicas que pueden estar mediadas por un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 son dolor neuropático y/o dolor inflamatorio.

- 30 El dolor neuropático que puede mejorarse mediante un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 puede ser dolor neuropático central o periférico. El dolor neuropático central es causado por daño o disfunción del sistema nervioso central (SNC), que incluye, entre otros, el cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. El dolor neuropático periférico es causado por daño o disfunción del sistema nervioso periférico, que incluye, entre otros, nervios sensoriales, nervios motores y nervios autónomos. En una realización, el dolor neuropático es dolor neuropático central. En otra realización, el dolor neuropático es dolor neuropático periférico.

- 35 El dolor es una afección subjetiva y en un entorno clínico tiende a medirse mediante la autoevaluación del paciente. Por tanto, puede resultar difícil medir y cuantificar el umbral del dolor. Para el dolor crónico, normalmente se utiliza una escala de calificación subjetiva de 11 puntos, donde 0 es ningún dolor y 10 es el peor dolor imaginable. Los sujetos generalmente registran su peor dolor durante un período determinado, generalmente un día. También se registra una puntuación inicial media mínima y se mide la respuesta a la medicación en relación con la línea inicial; por ejemplo, puede observarse una reducción de al menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50% en el dolor con respecto a la puntuación inicial.

- 40 Dado que las respuestas individuales a los medicamentos pueden variar, no todos los individuos pueden experimentar una reducción del dolor con respecto a la puntuación inicial. En consecuencia, convenientemente se observa una reducción en al menos al menos el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o todos los individuos ensayados.

Por lo tanto, en una realización de la invención, se observa una reducción de al menos 10%, 20%, 30%, 40% ó 50% en el dolor con respecto a la puntuación inicial tras la administración de un modulador de Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para un sujeto que lo necesite.

- 50 La administración de un modulador de Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3 puede ocurrir antes de la aparición anticipada del dolor o después de la aparición del dolor. En los casos en donde se prevé que el desarrollo de una enfermedad o trastorno pueda conducir a un aumento del dolor experimentado por el sujeto, se puede administrar un modulador Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En los casos en donde un sujeto ya está experimentando dolor, se puede administrar a un sujeto que lo necesite un modulador de Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El tratamiento del sujeto que lo necesita puede continuar durante el tiempo que sea necesario, por ejemplo, 1 día, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 6 meses, 1 año, más de 1 año, más de 2 años, más de 5 años o más de 10 años. Por tanto, en una realización de la invención, se administra a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1 día a 1 mes, 1 semana a 3 meses, 1 mes a 6 meses, 3 meses a 1 año o más de 1 año.

La reducción del dolor en un sujeto se puede medir evaluando la respuesta a estímulos externos, tales como estímulos (tales como los descritos en la Sección Experimental) mecánicos o térmicos (p. ej., frío). La reducción puede considerarse como un porcentaje de reversión (calculado midiendo los umbrales previos y posteriores a la dosis del sitio afectado por el dolor con un sitio no afectado por el dolor, como se describe con más detalle en el apartado de Análisis de Datos en la Sección Experimental) o midiendo los umbrales de retirada del sitio afectado por el dolor. Preferiblemente, se utiliza el cálculo de la reversión porcentual.

Por lo tanto, en una realización de la invención, la sensibilidad al dolor (tal como dolor neuropático o dolor inflamatorio) se revierte en más que 20%, más que 30%, más que 40%, más que 50%, más que 60%, más que 70%, más que 80% o más que 90%, tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Convenientemente, la sensibilidad al dolor se revierte en más que 80% o más que 90%.

Los sujetos que reciben el modulador Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3 pueden experimentar beneficios secundarios, tales como uno o más de una mejora en la función, el estado de ánimo, el sueño, la calidad de vida y la reducción del tiempo libre en el trabajo.

Convenientemente, la profilaxis o el tratamiento del dolor no incluye la profilaxis o el tratamiento del trastorno del sueño debido al dolor neuropático. Convenientemente, la profilaxis o el tratamiento del dolor no incluye la profilaxis o el tratamiento del trastorno del sueño debido al dolor.

#### Administración

Para uso en terapia, los moduladores normalmente se administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 (tal como un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 se puede administrar mediante cualquier método conveniente, p. ej., mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, intratecal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

Los moduladores de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 que son activos cuando se administran por vía oral se pueden formular como líquidos o sólidos, p. ej., como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del ingrediente activo en un o unos vehículos líquidos adecuados, p. ej., un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, un conservante, un saborizante y/o un colorante.

Se puede preparar una composición en forma de comprimido utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Se puede preparar una composición en forma de cápsula usando procedimientos de encapsulación rutinarios, p. ej., se pueden preparar pelets que contienen el ingrediente activo utilizando vehículos estándar y después se pueden introducir en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, p. ej., gomas, celulosas, silicatos o aceites acuosos y luego la dispersión o suspensión envasarse en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable estéril, p. ej., polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araxis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol normalmente comprenden una solución o suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades únicas o en multidosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para utilizar con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador

desechable tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, p.ej. aire, o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbano o hidrofluorcarbano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de atomizadores de bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y acacia, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria, tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

La composición puede contener de 0,1% a 100% en peso, por ejemplo de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0% a 99% en peso, por ejemplo de 40% a 90% en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo de 100 mg a 400 mg del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos antes mencionados variará de la forma habitual según la gravedad de los trastornos, el peso de quien lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1.000 mg, más convenientemente de 1,0 a 500 mg, y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres al día. Esta terapia puede durar varias semanas o meses.

En una realización de la invención, el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 se usa en combinación con uno o varios agentes terapéuticos adicionales. Cuando los moduladores se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar por separado.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de formulación farmacéutica. Sin embargo, los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los componentes individuales de las combinaciones también pueden administrarse por separado, por la misma o por diferentes vías.

Los agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con la presente invención incluyen NSAIDS (tales como aspirina, naproxeno, ibuprofeno, parecoxib, diclofenaco), paracetamol, pregabalina, gabapentina u opioides (tales como fentanilo, sufentanilo, oxicodona, morfina, tramadol, codeína).

Los agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación para el dolor neuropático incluyen pregabalina, duloxetina y capsaicina.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. El modulador Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, tal como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará convenientemente a un nivel de dosificación que logre el resultado médico deseado sin efectos adversos indebidos, es decir, una dosis segura y eficaz. Las dosis ejemplo pueden estar en el rango de 10 mg a 3 g por día, tal como por ejemplo de 200 mg a 1,5 g por día.

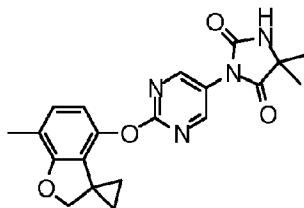
Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezcla, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, generalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones o supositorios inyectables o infusibles. Generalmente se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

### Ejemplos

La invención se ilustra utilizando los compuestos que se describen a continuación:

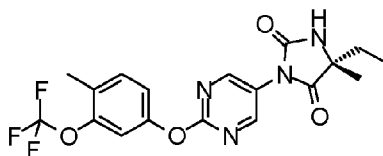
#### Compuesto 1

5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona - Ejemplo 58 en el documento WO2012/076877



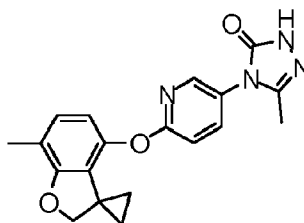
#### Compuesto 2

- 5 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-((4-metil-3-((trifluorometil)oxi)fenil)oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona - Ejemplo 64 en el documento WO2011/069951



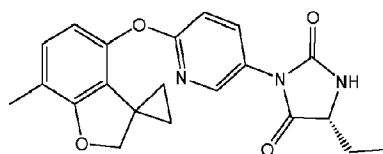
#### Compuesto 3

- 10 5-metil-4-{6-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi]piridin-3-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona - Ejemplo 14 en el documento WO2013/175215



#### Compuesto 4

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona - Ejemplo 6 en el documento WO2013/083994



- 15 Ejemplo 1: Medición de la modulación del canal Kv3

La capacidad de los compuestos de la invención para modular los subtipos de canales de potasio dependientes de voltaje Kv3.3/Kv3.2/Kv3.1 se puede determinar usando el siguiente ensayo. Se pueden usar métodos análogos para investigar la capacidad de los compuestos de la invención para modular otros subtipos de canales.

#### 20 Biología Celular

- Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.3 de ser humano (hKv3.3), se creó una línea celular estable que expresaba los canales Kv3.3 de ser humano transfectando células K1 de ovario de hámster chino (CHO) con un vector pBacMire\_KCNC-3. Las células se cultivaron en DMEM/F12 (Gibco) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Gibco), 1X aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y geneticina (G418) 400 µg/mL. Las células se cultivaron y mantuvieron a 37 °C en un ambiente humidificado que contenía CO<sub>2</sub> al 5% en aire.

- Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.2 de ser humano (hKv3.2), se creó una línea celular estable que expresa los canales Kv3.2 de ser humano (hKv3.2) transfectando células CHO-K1 con un vector pCIH5-hKv3.2. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 suplementado con suero bovino fetal al 10%, 1X aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y 100 µg/mL de higromicina-B (Invitrogen). Las células se cultivaron y mantuvieron a 37 °C en un ambiente humidificado que contenía CO<sub>2</sub> al 5% en aire.

Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.1 de ser humano (hKv3.1), se transdujeron células CHO/Gam/E1A-clon22 alias CGE22 utilizando un reactivo BacMam hKv3.1. Esta línea celular se diseñó para ser un huésped mejorado basado en CHO-K1 para una mayor expresión de proteínas recombinantes en comparación con el CHO-K1 de tipo silvestre. La línea celular se generó tras la transducción de células CHO-K1 con un virus BacMam que expresaba la proteína Adenovirus-Gam1 y la selección con Geneticina-G418, para generar una línea celular estable, CHO/Gam-A3. Se transfectaron células CHO/Gam-A3 con pCDNA3-E1A-Hygro, seguido por selección con higromicina-B y clasificación FACS para obtener clones unicelulares. Luego se utilizaron los virus BacMam-Luciferasa y BacMam-GFP en estudios de transducción transitoria para seleccionar el clon en función de la mayor transducción de BacMam y la expresión de proteínas recombinantes. Se cultivaron células CGE22 en el mismo medio utilizado para la línea celular estable hKv3.2 CHO-K1 con la adición de 300 ug/mL de higromicina-B y 300 ug/mL de G418. Todas las demás condiciones fueron idénticas a las de las células hKv3.2 CHO-K1. El día antes de un experimento, se sembraron 10 millones de células CGE22 en un matraz de cultivo T175 y se añadió el reactivo BacMam hKv3.1 (pFBM/Kv3.1 de ser humano) (MOI de 50). Las células transducidas se utilizaron 24 horas después.

Preparación celular para experimentos con el sistema IonWorks Quattro™

El día del experimento, se retiraron las células de la incubadora y se eliminó el medio de cultivo. Las células se lavaron con 5 mL de PBS de Dulbecco (DPBS) sin calcio ni magnesio y se separaron mediante la adición de 3 mL de Versene (Invitrogen, Italia) seguido de una breve incubación a 37 °C durante 5 minutos. Se golpeó el matraz para desalojar las células y se añadieron 10 mL de DPBS que contenía calcio y magnesio para preparar una suspensión celular. Luego se colocó la suspensión celular en un tubo de centrifuga de 15 mL y se centrifugó durante 2 minutos a 1200 rpm. Después de la centrifugación, se eliminó el sobrenadante y el sedimento celular se resuspendió en 4 mL de DPBS que contenía calcio y magnesio usando una pipeta de 5 mL para romper el sedimento. Luego se corrigió el volumen de la suspensión celular para dar una concentración celular para el ensayo de aproximadamente 3 millones de células por mL.

Todas las soluciones añadidas a las células se precalentaron a 37 °C.

#### Electrofisiología

Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente utilizando tecnología de electrofisiología de matriz plana IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) con PPC PatchPlate™. Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo utilizando una microcomputadora (Dell Pentium 4). Las resistencias de los orificios de los electrodos planos (Rp) se determinaron aplicando un escalón de voltaje de 10 mV a través de cada pocillo. Estas mediciones se realizaron antes de la adición de células. Después de la adición de las celdas y la formación del sello, se realizó una prueba de sellado aplicando un escalón de voltaje de -80 mV a -70 mV durante 160 ms. Después de esto, se añadió una solución de anfotericina B a la cara intracelular del electrodo para lograr el acceso intracelular. Las células se mantuvieron a -70 mV. La resta de las fugas se realizó en todos los experimentos aplicando prepulsos de hiperpolarización (10 mV) de 50 ms para provocar corrientes de fuga, seguidos de un período de 20 ms en el potencial de mantenimiento antes de los pulsos de ensayo. Para los ensayos de hKv3.2 y hKv3.1, a partir del potencial de mantenimiento de -70 mV, se aplicó un primer pulso de ensayo a -15 mV durante 100 ms y, después de otros 100 ms a -70 mV, se aplicó un segundo pulso a 40 mV durante 50 ms. Luego, las células se mantuvieron durante 100 ms más a -100 mV y luego se aplicó una rampa de voltaje de -100 mV a 40 mV durante 200 ms. Para los ensayos hKv3.3, a partir del potencial de mantenimiento de -70 mV, se aplicó un primer pulso de ensayo a 0 mV durante 500 ms y, después de 100 ms adicionales a -70 mV, se aplicó un segundo pulso a 40 mV durante 200 ms. Estos pulsos de ensayo más largos se utilizaron para estudiar la desactivación de los canales hKv3.3.

El protocolo de pulsos de ensayo se puede realizar en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) del compuesto a ensayar. Las lecturas previas y posteriores pueden separarse mediante la adición del compuesto seguida de una incubación de 3 minutos.

#### Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): K-gluconato 100, KCl 54, MgCl<sub>2</sub> 3,2, HEPES 5, ajustada a pH 7,3 con KOH. La solución de anfotericina B se preparó como una solución madre de 50 mg/mL en DMSO y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,1 mg/mL en una solución intracelular. La solución externa fue solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl<sub>2</sub> 0,90, KCl 2,67, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,47, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0,493, NaCl 136,9, Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8,06, con un pH de 7,4.

Los compuestos de uso en la invención (o los compuestos de referencia tales como N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea) se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de la solución madre de 10 mM. Estas soluciones se diluyeron adicionalmente con DMSO usando un dispositivo Biomek FX (Beckman Coulter) en una placa de 384 compuestos. Cada dilución (1 µL) se transfirió a otra placa de compuesto y se añadió una solución externa que contenía ácido plurónico al 0,05% (66 µL). Se añadieron 3,5 µL de cada placa que contenía un compuesto de la invención y se incubaron con las células durante el experimento en IonWorks Quattro™. La dilución final del ensayo fue 200 y las concentraciones finales de los compuestos estuvieron en el intervalo de 50 µM a 50 nM.



## Análisis de datos

Los registros se analizaron y filtraron utilizando tanto la resistencia del sello (>20 MΩ) como la amplitud de corriente máxima (>500 pA en el escalón de voltaje de 40 mV) en ausencia de compuesto para eliminar las células inadecuadas de análisis posteriores. Para los ensayos de hKv3.2 y hKv3.1, se utilizaron comparaciones pareadas de corrientes evocadas entre adiciones previas y posteriores del fármaco, medidas para el escalón de voltaje de -15 mV, para determinar el efecto de modulación positiva de cada compuesto. Las corrientes de salida mediadas por el canal Kv3 se midieron determinadas a partir de la amplitud media de la corriente durante los 10 ms finales del pulso de voltaje de -15 mV menos la corriente media de la línea base a -70 mV durante un período de 10 ms justo antes del escalón de -15 mV. Estas corrientes del canal Kv3 después de la adición del compuesto de ensayo se compararon luego con las corrientes registradas antes de la adición del compuesto. Los datos se normalizaron respecto al efecto máximo del compuesto de referencia (50 μM de N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea) y al efecto de un vehículo de control (DMSO al 0,5%). Los datos normalizados se analizaron utilizando el software ActivityBase o Excel. La concentración de compuesto requerida para aumentar las corrientes en un 50% del aumento máximo producido por el compuesto de referencia (EC<sub>50</sub>) se determinó ajustando los datos de concentración-respuesta utilizando una función logística de cuatro parámetros en ActivityBase. Para los ensayos de hKv3.3, se midieron comparaciones pareadas de corrientes evocadas entre adiciones previas y posteriores al fármaco para el escalón de 0 mV, considerando la corriente máxima y la caída (desactivación) de la corriente durante la duración del pulso de ensayo de 0 mV (500 ms).

La N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea se obtuvo de ASINEX (número de registro: 552311-06-5).

Todos los compuestos de ejemplo se ensayaron en el ensayo de hKv3.1 y hKv3.2 anterior que midió la potenciación de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2. Los moduladores positivos Kv3.1 y/o Kv3.2 producen en el ensayo anterior un aumento de las corrientes de células completas de, en promedio, al menos el 20% del aumento observado con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 micromolar.

Se encontró que el Compuesto 1 tenía una pEC<sub>50</sub> para Kv3.3 de 5,17. Se encontró que el Compuesto 2 tenía una pEC<sub>50</sub> para Kv3.3 de 4,93. Se encontró que el Compuesto 3 tenía una pEC<sub>50</sub> para Kv3.3 de 4,76.

El Compuesto 2 a una concentración de 12,5 micromolar produjo un aumento medio del 113% en la corriente máxima de Kv3,3 de ser humano a 0 mV (n=4). El Compuesto 1 a una concentración de 12,5 micromolar produjo un aumento medio del 192% en la corriente máxima de Kv3,3 de ser humano a 0 mV (n=2).

El compuesto 4 a una concentración de 12,5 micromolar produjo un aumento medio del 365% en la corriente máxima de Kv3,3 de ser humano a 0 mV (n=2).

Para investigar el efecto de los compuestos sobre la velocidad de aumento de la corriente desde el inicio de los pulsos de voltaje despolarizante puede usarse un análisis secundario de los datos de los ensayos de hKv3.1, hKv3.2 y hKv3.3 descritos en el Ejemplo 1. La magnitud del efecto de un compuesto se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau<sub>act</sub>) obtenida a partir de un ajuste no lineal, utilizando la ecuación que se proporciona a continuación, del aumento de las corrientes Kv3.1, Kv3.2 y Kv3.3 después del inicio del pulso de voltaje despolarizante de -15 mV.

$$Y = (Y_0 - Y_{\max}) * \exp(-K * X) + Y_{\max}$$

donde:

Y<sub>0</sub> es el valor de la corriente al inicio del pulso de voltaje despolarizante;

Y<sub>max</sub> es la corriente de la meseta;

K es la constante de velocidad y Tau<sub>act</sub> es la constante de tiempo de activación, que es el recíproco de K.

De manera similar, también se puede investigar el efecto de los compuestos sobre el tiempo que tardan las corrientes de Kv3.1, Kv3.2 o Kv3.3 en decaer al cerrar los canales al final de los pulsos de voltaje despolarizante de -15 mV. En este último caso, la magnitud del efecto de un compuesto sobre el cierre del canal se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau<sub>desact</sub>) de un ajuste no lineal de la caída de la corriente ("corriente de cola") inmediatamente después del final del pulso de voltaje despolarizante.

Los canales Kv3.1, Kv3.2 y Kv3.3 deben activarse y desactivarse muy rápidamente para permitir que las neuronas disparen potenciales de acción a alta frecuencia (Rudy et al., 2001). Es probable que la desaceleración de la activación retrase el inicio de la repolarización del potencial de acción; la desaceleración de la desactivación podría conducir a corrientes hiperpolarizantes que reducen la excitabilidad de la neurona y retrasan el tiempo antes de que la neurona pueda disparar un potencial de acción adicional. En conjunto, es probable que estos dos efectos de desaceleración de la activación y desactivación de canales conduzcan a una reducción, en lugar de una facilitación, de la capacidad de las neuronas para disparar a altas frecuencias. Por lo tanto, los compuestos que tienen este efecto de desaceleración sobre los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 se comportarán efectivamente como moduladores

negativos de los canales, lo que conducirá a una desaceleración de la activación neuronal. Este último efecto se ha demostrado para ciertos de los compuestos descritos en el documento WO2011/069951, donde pueden observarse aumentos notables en  $\tau_{act}$  a partir de registros realizados con interneuronas de "disparo rápido" en la corteza del cerebro de rata in vitro utilizando técnicas electrofisiológicas. La adición de los compuestos relevantes reduce la capacidad de las neuronas para disparar en respuesta a trenes de pulsos despolarizantes a 300 Hz.

Por lo tanto, aunque se pueden identificar ciertos compuestos que actúan como moduladores positivos en el ensayo de células recombinantes del Ejemplo 1, aquellos compuestos que aumentan notablemente el valor de  $\tau_{act}$  puede reducir la capacidad de las neuronas de los tejidos nativos para disparar a alta frecuencia.

Ejemplo 2. Evaluación del efecto de moduladores de los canales Kv3.1/Kv3.2 sobre la sensibilidad a estímulos mecánicos y al frío en modelos de dolor neuropático e inflamatorio en la rata

La eficacia de los Compuestos 1, 2, 3 y 4 se investigó utilizando modelos de ratas de dolor neuropático y/o inflamatorio persistente.

#### Materiales y métodos

Los sujetos comprendían ratas Wistar Hanover macho, 6 animales por grupo ( $225 \pm 2$  g para los estudios del Compuesto 1 y los estudios del Compuesto 2;  $214 \pm 1$  g para los estudios del Compuesto 3;  $236 \pm 1$  g para los estudios del Compuesto 4).

El vehículo (Captisol® al 12%; HPMC al 0,5% p/v y Tween-80 al 0,1% p/v; 5 mL/kg por vía intraperitoneal) se preparó utilizando agua desionizada esterilizada en autoclave no más de una semana antes de su uso.

Los detalles de los estudios realizados se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Régimen de dosificación para modelos de dolor neuropático e inflamatorio

Compuesto	Dolor neuropático		Dolor inflamatorio
	Estudio 1	Estudio 2	
Compuesto 1	30 mg/kg (i.p.) <sup>1</sup>	10 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.)
	60 mg/kg (i.p.)	30 mg/kg (i.p.)	30 mg/kg (i.p.)
		60 mg/kg (i.p.)	60 mg/kg (i.p.)
Compuesto 2	30 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.)	10 mg/kg (i.p.)
	60 mg/kg (i.p.)	30 mg/kg (i.p.)	30 mg/kg (i.p.)
		60 mg/kg (i.p.)	60 mg/kg (i.p.)
Compuesto 3	30 mg/kg (i.p.)	N/A	10 mg/kg (i.p.)
	60 mg/kg (i.p.)		30 mg/kg (i.p.)
			60 mg/kg (i.p.)
Compuesto 4	N/A	N/A	3 mg/kg (i.p.)
			10 mg/kg (i.p.)
			30 mg/kg (i.p.)

<sup>1</sup> (i.p.) administración intraperitoneal

El control para el modelo de dolor neuropático fue lamotrigina, administrada a razón de 30 mg/kg por vía oral. El control para el modelo de dolor inflamatorio fue diclofenaco, administrado a razón de 30 mg/kg por vía oral. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional y las comparaciones se realizaron con el grupo de vehículos con el mismo tiempo utilizando la prueba HSD de Tukey en donde \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

#### Protocolo experimental

Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados luego de la revisión por parte de un comité de ética institucional sobre el uso de animales en investigación, y se llevaron a cabo según la Ley de Procedimientos con Animales del Ministerio del Interior del Reino Unido (1986).

Los grupos de tratamiento fueron aleatorizados y cegados. Se utilizaron grupos de 6 ratas.

#### Dolor neuropático

5 El dolor neuropático fue inducido por ligadura parcial del nervio ciático. Brevemente, las ratas fueron anestesiadas (inhalaación de isoflurano/O<sub>2</sub>), el nervio ciático izquierdo se expuso a la altura de la mitad del muslo a través de una pequeña incisión y a de 1/3 a 1/2 del espesor del nervio se ligó firmemente dentro de una sutura de seda 7.0. La herida se cerró con pegamento quirúrgico. Se permitió que los animales se recuperaran y se ensayaron entre 12 y 15 días después de la cirugía.

Los umbrales de retirada o latencias se midieron tanto en las patas ipsilaterales (ligadas) como en las contralaterales (no ligadas), antes de (previas a las dosis) y luego hasta 24 h después de la administración del fármaco o del vehículo.

10 Las mediciones del comportamiento previas a la dosis se obtuvieron midiendo la retirada de las patas 14 días después de la ligadura del nervio; antes del inicio del tratamiento farmacológico. Después del tratamiento, se tomaron lecturas adicionales 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración.

#### Dolor inflamatorio

La hiperalgesia mecánica se examinó en un modelo de dolor inflamatorio persistente.

15 La hiperalgesia se indujo mediante una inyección intraplantar (25 µL) de adyuvante completo de Freund (FCA) en la pata trasera izquierda.

20 Para evaluar el efecto del compuesto de ensayo, se midieron los umbrales o latencias de retirada de la pata tanto en la pata ipsilateral (inyectada con FCA) como en la contralateral (no inyectada), antes (sin tratamiento previo) y 24 horas después de la inyección de FCA (previa a la dosis), y luego a las 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración del fármaco o del vehículo.

#### Ensayos de comportamiento

25 La hiperalgesia mecánica se examinó en un modelo de dolor neuropático midiendo los umbrales de retirada de la pata (PWT) aumentando la fuerza mecánica aplicada a la superficie dorsal de la pata de la rata usando un analgesímetro (Ugo-Basile, Milán) equipado con una sonda en forma de cuña (área 1,75 mm<sup>2</sup>). El límite se fijó en 250 g y el punto final se tomó como la retirada de la pata trasera. Se tomaron lecturas de retirada tanto de la pata ipsilateral como de la contralateral.

30 La sensibilidad al frío se evaluó utilizando una placa fría disponible comercialmente (Ugo Basile, Milán). Se dejó que la placa fría se estabilizara durante 5 minutos a la temperatura establecida antes del ensayo. Las latencias de retirada de la pata (PWL) se determinaron con la placa fría a 10 °C. Los animales se sujetaron ligeramente y cada pata trasera se colocó a su vez sobre la superficie de la placa fría. El punto final se tomó como la retirada de la pata y se registró como la latencia de retirada para la pata ipsilateral y la contralateral. Se utilizó un límite máximo de 30 segundos para cada pata.

#### Observaciones generales

35 Además de las lecturas de dolor conductual, se observó a cada rata durante todo el estudio para detectar cambios en el comportamiento general.

#### Análisis de los datos

##### Dolor neuropático

40 Los datos se expresaron como umbral de retirada (g) o latencias de retirada (s) y reversiones porcentuales calculadas según la siguiente fórmula:

$$\text{Reversión (\%)} = \frac{\text{Umbral ipsilateral postdosis} - \text{Umbral ipsilateral predosis}}{\text{Umbral contralateral postdosis} - \text{Umbral ipsilateral predosis}} \times 100$$

##### Dolor inflamatorio

Los datos se expresaron como umbral de retirada (g) o latencias de retirada (s) y reversiones porcentuales calculadas según la siguiente fórmula:

$$\text{Reversión (\%)} = \left( \frac{\text{PWTa. izquierda postdosis} - \text{PWTa. izquierda predosis}}{\text{PWTa. izquierda sin tratamiento previo} - \text{PWTa. izquierda predosis}} \right) \times 100$$

El análisis estadístico se llevó a cabo sobre las lecturas del umbral de retirada utilizando ANOVA con medidas repetidas seguido de la prueba HSD de Tukey. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

### 5 Compuesto 1

#### Estudio de dolor neuropático 1

La ligadura parcial del nervio ciático dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Catorce días después de la ligadura del nervio se midieron lecturas del umbral predosis de  $66 \pm 1$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $106 \pm 1$  g en las patas contralaterales (Fig. 1a, Fig. 1b). Se midieron latencias de frío de  $7,0 \pm 0,2$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $10,9 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 2a, Fig. 2b).

El Compuesto 1 produjo una reversión tanto de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 1a, Fig. 1c) como al frío (Fig. 2a, Fig. 2c) con un rápido inicio de acción y una buena separación de la dosis.

La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 3 horas después de la dosis (51% con 30 mg/kg y 68% con 60 mg/kg). La sensibilidad al frío se revirtió 3 horas después de la dosis en un 52% y un 125% con 30 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente. La dosis más baja del compuesto sólo fue estadísticamente activa contra la hiperalgesia mecánica. A 60 mg/kg, el compuesto seguía siendo eficaz 6 horas después de la dosis. El control positivo, lamotrigina, produjo reversiones máximas del 65% (3 horas después de la dosis) y del 58% (1 hora después de la dosis) en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

Hubo cambios significativos en las retiradas y las latencias de la pata contralateral con el Compuesto 1 a 60 mg/kg y las ratas tratadas con el Compuesto 1 estaban ligeramente flácidas a las 1 y 3 horas después de la dosis (ambas dosis).

#### Estudio 2 del dolor neuropático

La ligadura parcial del nervio ciático dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Catorce días después de la ligadura del nervio se midieron lecturas del umbral predosis de  $66 \pm 1$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $104 \pm 1$  g en las patas contralaterales (Fig. 3a, Fig. 3b). Se midieron latencias al frío de  $6,8 \pm 0,1$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $10,8 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 4a, Fig. 4b).

El Compuesto 1 produjo una reversión relacionada con la dosis de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 3a, Fig. 3c) y al frío (Fig. 4a, Fig. 4c) con un inicio rápido y una acción de larga duración.

La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 3 horas después de la dosis (31% con 10 mg/kg, 73% con 30 mg/kg y 81% con 60 mg/kg). La sensibilidad al frío se revirtió 3 horas después de la dosis en un 39%, 68% y 76% con 10, 30 y 60 mg/kg, respectivamente. El control positivo, lamotrigina, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 67% y 67% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

Hubo pequeños cambios en las retiradas y las latencias de la pata contralateral con el Compuesto 1 que apenas alcanzaron significación a las 3 horas en los umbrales mecánicos y se observó cierta flacidez leve en algunas de las ratas tratadas con el Compuesto 1 (1/6 a 30 mg/kg y 2/6 a 60 mg/kg).

#### Estudio del dolor inflamatorio

La inyección intraplantar de FCA dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Las lecturas medias del umbral sin tratamiento previo fueron  $105 \pm 1$  g. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA se midieron lecturas del umbral predosis de  $65 \pm 1,0$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $104 \pm 1,0$  g en las patas contralaterales (Fig. 5a, Fig. 5b). Las lecturas medias de latencia en frío sin tratamiento previo fueron de  $11,8 \pm 0,2$  s. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA, se midieron lecturas del umbral predosis de  $7,3 \pm 0,1$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $11,5 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 6a, Fig. 6b).

El Compuesto 1 produjo una reversión relacionada con la dosis tanto de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 5a, Fig. 5c) como al frío (Fig. 6a, Fig. 6b) con un rápido inicio de acción y una reversión máxima entre 1 y 3 h después de la dosis. La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 1 hora después de la dosis de 30 mg/kg y 60 mg/kg (74% y 92%, respectivamente) y 3 horas después de la dosis de 10 mg/kg (64% de reversión). La

reversión máxima de la sensibilidad al frío se observó 3 horas después de la dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg (45% y 65% respectivamente) y 1 hora después de la dosis de 60 mg/kg (92% de reversión). La reversión fue duradera y una actividad significativa aún era evidente 6 h después de la dosis: la sensibilidad al estímulo mecánico y la sensibilidad al frío se revirtieron ambas en un 45% con 60 mg/kg. El control positivo, diclofenaco, produjo reversiones máximas del 64% y 79% en la sensibilidad al estímulo mecánico (1 hora después de la dosis) y al frío (3 horas después de la dosis), respectivamente.

Se observaron aumentos pronunciados en las retiradas/latencias de la pata contralateral con el Compuesto 1 a 60 mg/kg. Sin embargo, estos cambios fueron variables, como lo muestran las barras de error, y solo 3/6 animales mostraron el efecto. También se observó una flacidez notable en 2/6 ratas con 30 mg/kg y 4/6 ratas con 60 mg/kg (1-6 h después de la dosis).

## Compuesto 2

### Estudio 1 del dolor neuropático

La ligadura parcial del nervio ciático dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Catorce días después de la ligadura del nervio, se midieron lecturas del umbral predosis de  $67 \pm 1$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $106 \pm 1$  g en las patas contralaterales (Fig. 7a, Fig. 7b). Se midieron latencias al frío de  $7,0 \pm 0,2$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $11,3 \pm 0,3$  s en las patas contralaterales (Fig. 8a, Fig. 8b).

El Compuesto 2 produjo una reversión tanto de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 7a, Fig. 7c) como al frío (Fig. 8a, Fig. 8c) con un rápido inicio de acción y una eficacia similar a la lamotrigina.

Hubo poca diferencia en la eficacia entre las 2 dosis del compuesto. La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 1 hora después de la dosis (53% con 30 mg/kg y 47% con 60 mg/kg). La sensibilidad al frío se revirtió 1 hora después de la dosis en un 42% y 71% con 30 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente, aunque la reversión máxima se observó 3 horas después de la dosis de 30 mg/kg (reversión del 55%). Ambas dosis del compuesto fueron eficaces a las 3 horas y no a las 6 horas después de la dosis. El control positivo, lamotrigina, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 54% y 58% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

No hubo cambios de comportamiento aparentes en las ratas.

### Estudio 2 del dolor neuropático

La ligadura parcial del nervio ciático dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Catorce días después de la ligadura del nervio se midieron lecturas del umbral predosis de  $66 \pm 1$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $104 \pm 1$  g en las patas contralaterales (Fig. 9a, Fig. 9b). Se midieron latencias de frío de  $6,8 \pm 0,1$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $10,8 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 10a, Fig. 10b).

El Compuesto 2 produjo una reversión relacionada con la dosis de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 9a, Fig. 9c) y al frío (Fig. 10a, Fig. 10c) con un rápido inicio de acción.

La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 3 horas después de la dosis (31% con 10 mg/kg, 72% con 30 mg/kg y 81% con 60 mg/kg). La sensibilidad al frío se revirtió 3 horas después de la dosis en un 35%, 70% y 95% con 10, 30 y 60 mg/kg, respectivamente. El control positivo, lamotrigina, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 67% y 67% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

Hubo pequeños cambios en las retiradas y las latencias de la pata contralateral con el Compuesto 2 que apenas alcanzaron significación a las 3 horas en mecánica.

No hubo cambios de comportamiento aparentes en las ratas.

### Estudio del dolor inflamatorio

La inyección intraplantar de FCA dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Las lecturas medias del umbral previo al tratamiento fueron  $106 \pm 1$  g. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA se midieron lecturas del umbral predosis de  $67 \pm 1,0$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $106 \pm 1,0$  g en las patas contralaterales (Fig. 11a, Fig. 11b). Las lecturas medias de latencia al frío previas al tratamiento fueron de  $11,1 \pm 0,2$  s. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA se midieron lecturas del umbral predosis de  $7,9 \pm 0,2$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $10,7 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 12a, Fig. 12b).

El Compuesto 2 produjo una reversión relacionada con la dosis tanto de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 11a, Fig. 11c) como al frío (Fig. 12a, Fig. 12c) con un rápido inicio de acción y una reversión máxima entre 1 y 3 h después de la dosis.

La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 3 horas después de la dosis (46% con 10 mg/kg y 67% con 60 mg/kg). La reversión máxima de la sensibilidad al frío se observó 1 hora después de la dosis (96% con 60 mg/kg) y 3 horas después de la dosis de 30 mg/kg (58% de reversión). 3 horas después de la dosis, el compuesto todavía era eficaz a 60 mg/kg (81% de reversión).

- 5 La sensibilidad al frío fue particularmente buena en este estudio. Después de la FCA a las 24 horas, la hinchazón de las patas a menudo resulta en latencias variables de retirada al frío. En este documento, aunque más variables que las lecturas mecánicas, hubo latencias de retirada al frío bastante consistentes.

El control positivo, diclofenaco, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 66% y 69% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

- 10 No se observaron cambios en las retiradas o latencias de la pata contralateral con el Compuesto 2.

No hubo cambios de comportamiento aparentes en las ratas.

## Compuesto 3

## Estudio del dolor neuropático

- 5 La ligadura parcial del nervio ciático dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Catorce días después de la ligadura del nervio se midieron lecturas del umbral predosis de  $64 \pm 1$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $104 \pm 1$  g en las patas contralaterales (Fig. 13a, Fig. 13b). Se midieron latencias al frío de  $7,0 \pm 0,2$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $11,2 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 14a, Fig. 14b).

El Compuesto 3 produjo una reversión relacionada con la dosis tanto de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 13a, Fig. 13c) como al frío (Fig. 14a, Fig. 14c) con un inicio de acción lento.

- 10 La reversión máxima de la sensibilidad al estímulo mecánico se observó 3 horas después de la dosis (46% con 60 mg/kg), después de lo cual disminuyó y la actividad aún era evidente 6 horas después de la dosis. La sensibilidad al frío se revirtió en un 52% con 60 mg/kg 3 horas después de la dosis. Un nivel de dosis de 60 mg/kg alcanzó significación estadística frente a la hiperalgesia mecánica y por frío. El control positivo, lamotrigina, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 61% y 74% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.
- 15 No hubo cambios significativos en las retiradas/latencias de la pata contralateral después del tratamiento con el Compuesto 3 y no se observaron cambios de comportamiento.

## Estudio del dolor inflamatorio

La inyección intraplantar de FCA dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada.

- 20 Sólo la dosis máxima del Compuesto 3 de ejemplo produjo una reversión de la sensibilidad al estímulo mecánico (Fig. 15a, Fig. 15c) o al frío (Fig. 16a, Fig. 16c). El compuesto tuvo un inicio de acción lento, con poca reversión evidente 1 hora después de la dosis. La reversión máxima se observó a las 3 h después de la dosis tanto para la sensibilidad al estímulo mecánico como al frío, después de lo cual disminuyó, pero la actividad aún era evidente a las 6 horas después de la dosis (significativa en los umbrales mecánicos).
- 25 Tres horas después de la dosis, la sensibilidad al estímulo mecánico se revirtió en un 67% y la sensibilidad al frío se revirtió en un 51%, ambas con 60 mg/kg. El control positivo, diclofenaco, produjo reversiones máximas a las 3 horas después de la dosis del 60% y 45% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente.

No hubo cambios significativos en las retiradas/latencias de la pata contralateral después del tratamiento con el Compuesto 3 ejemplo (Fig. 15b y Fig. 16b). La única observación de comportamiento fue que 4/6 ratas en el grupo de 30 mg/kg y 1/6 ratas en el grupo de 60 mg/kg parecían estar más alertas y más vocales que sus compañeros de jaula (1-6 h después de la dosis).

- 30

## Compuesto 4

## Estudio del dolor inflamatorio

- 35 La inyección intraplantar de FCA dio como resultado una marcada disminución en el umbral de retirada ante un estímulo mecánico y en la latencia de retirada ante un estímulo frío de la pata afectada. Las lecturas medias del umbral previo al tratamiento fueron  $104 \pm 1$  g. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA, se midieron lecturas del umbral predosis de  $64 \pm 1,0$  g en las patas ipsilaterales en comparación con  $104 \pm 1,0$  g en las patas contralaterales (Fig. 17a, Fig. 17b). Las lecturas medias de la latencia al frío previa al tratamiento fueron de  $11,1 \pm 0,1$  s. Veinticuatro horas después de la inyección de FCA, se midieron lecturas del umbral predosis de  $6,6 \pm 0,2$  s en las patas ipsilaterales en comparación con  $11,0 \pm 0,2$  s en las patas contralaterales (Fig. 18a, Fig. 18b).
- 40

El Compuesto 4 produjo una reversión de la hiperalgesia mecánica (Fig. 17a, Fig. 17c) y al frío (Fig. 18a, Fig. 18c) que estuvo relacionada en gran medida con la dosis. El compuesto tuvo una reversión máxima entre 1 y 3 h después de la dosis, después de lo cual disminuyó, pero aún era evidente una actividad significativa a las 6 h después de la dosis.

- 45 La sensibilidad al estímulo mecánico se revirtió en un 50% y la sensibilidad al frío se revirtió en un 55% con la dosis de 30 mg/kg. El control positivo, diclofenaco, dio reversiones del 49% y 50% en la sensibilidad al estímulo mecánico y al frío, respectivamente. A 30 mg/kg, el compuesto tuvo una eficacia y potencia similares a las del diclofenaco.

No hubo cambios significativos en las retiradas/latencias de la pata contralateral después del tratamiento con el Compuesto 4 y no se observaron cambios de comportamiento.

## Conclusiones

- 50 En modelos de dolor neuropático e inflamatorio en ratas, los compuestos 1, 2 y 3, que son moduladores selectivos estructuralmente diversos de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3, fueron todos eficaces para revertir las medidas

conductuales de dolor cuando se administran de forma aguda, pero sin provocar cambios significativos en el comportamiento normal. Además, en el modelo de dolor inflamatorio en ratas, el Compuesto 4, que es un modulador selectivo de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3, fue eficaz para revertir las medidas conductuales del dolor cuando se administró de forma aguda, pero sin provocar cambios significativos en el comportamiento normal. Estos datos respaldan firmemente la propuesta de que la modulación de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 tiene potencial en el tratamiento del dolor.

### Ejemplo 3. Especificidad de compuestos como potenciadores de Kv3.1 y/o 3.2 y/o 3.3

Para confirmar que la utilidad de los Compuestos 1, 2, 3 y 4 deriva de su capacidad para potenciar la actividad de los canales Kv3.1 y/o 3.2 y/o 3.3, se investigó la capacidad de los compuestos para potenciar otros objetivos asociados al dolor.

#### Métodos

##### Ensayo 1 de Kv3.4

El efecto de los compuestos en los canales Kv3.4 clonados de ser humano expresados de forma estable en una línea celular HEK293 se evaluó a temperatura ambiente utilizando el sistema QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca), un sistema automático de parche-abrazadera paralelos. Los compuestos se evaluaron a una concentración de 10  $\mu$ M en tres células. La duración de la exposición a cada concentración del artículo a ensayar fue de 5 minutos.

Como preparación para una sesión de registro de datos, se cargó solución intracelular en los compartimentos intracelulares del QPlate y se pipeteó la suspensión celular en los compartimentos extracelulares. Después de establecer una configuración de células completas, las corrientes de membrana se registraron utilizando hasta 48 amplificadores paralelos de parche-abrazadera en el sistema QPatch HT®. Los registros de corriente se muestrearon a 2000 Hz y se filtró por filtros Bessel de paso bajo a 400 Hz.

Los registros válidos de células enteras cumplieron los siguientes criterios:

1. Resistencia del sello ( $R_{\text{sello}}$ )  $\geq 200 \text{ M}\Omega$ .
2. Corriente de fuga  $\leq 25\%$  de la corriente del canal.

##### Ensayo 2 de Kv3.4

Los canales Kv3.4 de ser humano se expresaron de manera estable en una línea celular HEK293. Las células se utilizaron entre 1 y 4 horas después de la preparación celular y las soluciones fisiológicas internas y externas se prepararon recientemente antes del ensayo. Los registros electrofisiológicos se realizaron utilizando una plataforma de parche-abrazadera automatizada (QPatch, Sophion Biosciences). La solución extracelular contenía NaCl 145 mM, KCl 4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH y la osmolaridad se midió como 313 mOsm/L. Se utilizó una solución intracelular baja en potasio que contenía CsCl 135,6 mM, CaCl<sub>2</sub> 5,37 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,75 mM, EGTA 10 mM, KOH 15,6 mM, Na<sub>2</sub>ATP 4 mM y HEPES 10 mM; el pH se ajustó a 7,2 con CsOH y la osmolaridad se midió como 303 mOsm/L.

La dependencia del voltaje de la desactivación de los canales hKv3.4 homoméricos se ensayó utilizando un protocolo que consistía en una serie de dos pulsos de voltaje cuadrados. El primer pulso (P1=prepulso) tuvo una duración de 1000 ms y fue seguido inmediatamente por un segundo pulso (P2=pulso de ensayo) que tuvo una duración de 500 ms. El pulso uno varió entre el potencial de mantenimiento de -60 mV a +40 mV y el pulso dos pasó de un potencial de mantenimiento de -60 a +40 mV antes de regresar al potencial de mantenimiento de -60 mV.

Las curvas de activación e desactivación del voltaje en estado estacionario se ajustaron con una función de Boltzmann única en la cual  $G/G_{\text{max}}$  se obtuvo a partir de la amplitud de corriente normalizada y  $V_{50}$  representan el voltaje de semi-activación o de desactivación.

Las constantes de tiempo de la fase de desactivación de las corrientes hKv3.4 se derivaron de un ajuste exponencial estándar mono ( $\tau$ ) o doble ( $\tau_1$  y  $\tau_2$ ) al pulso de rastreo máximo de -80 mV a +60 mV.

El efecto temporal de los compuestos contra el canal de potasio hKv3.4 se midió con pulsos de voltaje repetitivos desde un potencial de mantenimiento de -60 mV, con pulsos de 500 ms de duración cada 5 s hasta +40 mV.

Se evaluó una concentración (10  $\mu$ M) de los compuestos de ensayo durante los protocolos de activación, desactivación y pulso máximo. El protocolo se aplicó con la adición de solución fisiológica (período de control), seguido de 10  $\mu$ M del compuesto de ensayo y 10 mM del bloqueador estándar TEA.

Los datos se normalizaron utilizando los valores de control de la corriente de línea base como la parte superior de la curva (corriente máxima; 1,0) y la corriente cero de potasio como la parte inferior de la curva (corriente mínima; 0,0).



Durante los experimentos se controló la resistencia de la serie y la calidad de los sellos. El análisis se realizó utilizando el software de ensayo Sophion QPatch (versión 5.2).

Se prepararon soluciones madre (10 mM) de los bloqueadores estándar TEA en solución fisiológica nueva antes de realizar los ensayos en la plataforma automatizada e-phys. Los compuestos de ensayo se prepararon en una solución madre de DMSO 10 mM y luego se diluyeron 1 en 1000 en solución fisiológica.

#### Ensayo 3 de Kv3.4

Los canales hKv3.4 se expresaron heterológicamente en *xenopus* oocytes después de la microinyección de ARNm transcrito in vitro (kit mMessage mMachine, Ambion, Austin, TX). Las corrientes de los ovocitos completos se registraron entre 1 y 4 días después de la microinyección a temperatura ambiente (21-23 °C) en condiciones de abrazadera de voltaje de dos electrodos (OC-725C, Warner, Hamden, CT). ND-96 y ND-96 más el compuesto de ensayo se administraron utilizando un sistema de perfusión impulsado por gravedad.

Las corrientes de ovocitos completos mediadas por canales hKv3.4 se provocaron mediante etapas despolarizantes de 400 ms de -40 a 60 mV en incrementos de 10 mV desde un potencial de mantenimiento de -100 mV por debajo en ausencia y luego en presencia del compuesto de ensayo. Se construyeron curvas de voltaje-conductancia a partir de las corrientes máximas provocadas en cada etapa de voltaje, y los datos se ajustaron a la ecuación de Boltzmann.

La adquisición de datos, la resta de fugas y los análisis iniciales se realizaron utilizando pClamp 9.2/10.3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las corrientes macroscópicas se filtraron con filtros de paso bajo a 0,5-1 kHz y se digitalizaron a 1-2 kHz. Las corrientes de fuga y capacitivas se restaron en línea utilizando una estrategia de resta p/4. Las ranas *Xenopus laevis* fueron manipuladas según los protocolos y regulaciones aprobados por la IACUC.

#### Kv7.2/7.3

Los canales heterómeros Kv7.2/7.3 de ser humano se expresaron de manera estable en una línea celular HEK293. Las células se sembraron en placas de plástico de 13 mm y se incubaron durante 1-3 días en una incubadora con atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% para experimentos convencionales de parche-abrazadera de células enteras. Los registros electrofisiológicos se realizaron utilizando una plataforma de parche-abrazadera automatizada (QPatch, Sophion Biosciences). Para estudiar las corrientes de Kv7.2/7.3 se utilizó una solución interna (pipeta) que contenía (en mM): K-aspartato (130), KCl (15), MgCl<sub>2</sub> (5,5), Na<sub>2</sub>ATP (5), K<sub>2</sub>PCr (5), EGTA (20), HEPES (10), pH 7,25 con KOH. Las células se sobreenuagaron a temperatura ambiente con una solución fisiológica estándar que contenía (mM): NaCl (140), KCl (4), CaCl<sub>2</sub> (2), MgCl<sub>2</sub> (1), glucosa (10), HEPES (10), pH 7,35 con NaOH.

Las pipetas parche se extrajeron de vidrio de borosilicato y tenían resistencias en la punta de 2-4 MW cuando se llenaron con la solución anterior. Los transitorios capacitivos se compensaron electrónicamente a partir de los registros. Sin embargo, la caída de voltaje a través de la resistencia en serie y el potencial de unión líquida no fueron compensados. La resistencia en serie fue generalmente inferior a 10 MG (n=5 células), con una capacidad celular media de 25 ± 5 pF.

En algunos casos, la fijación del parche manual se realizó utilizando un amplificador Axon 200B (Axon Instruments). Se utilizó el programa de software pClamp (versión 10) de Axon Instruments para estimular y registrar la actividad eléctrica. Se utilizó el software GraphPad Prism (versión 5) para analizar los datos.

Para activar las corrientes de Kv7.2/7.3, se aplicaron pulsos de voltaje en estado estacionario (1 s) cada 10 s desde un potencial de mantenimiento de -80 mV a +60 mV, en etapas de 10 mV. Después de un período de control de al menos 3 min, los compuestos se perfundieron durante al menos 3 min. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% (a 10 mM) y posteriormente se diluyeron en una solución fisiológica sin exceder el 0,1% de DMSO en una concentración final de 10 µM. La concentración de 0,1% de DMSO no produjo efectos significativos sobre la amplitud del pico completamente activado del canal hKv7.2/7.3, que generalmente permanece estable durante la duración de un registro típico de células completas.

La perfusión de los compuestos de ensayo se inició si las células tenían menos que 10% de deterioro dentro de dos protocolos de control I-V completos. Las células con mayor deterioro se excluyeron de análisis adicionales. Después de la perfusión de los compuestos de ensayo, se ensayaron en las mismas células el agonista retigabina (de Alomone Labs, Israel) y el bloqueador TEA (de Sigma). La retigabina y el TEA se prepararon como solución madre 10 mM y 100 mM en DMSO y agua, respectivamente. Posteriormente, las soluciones madre se diluyeron en soluciones fisiológicas a concentraciones finales de 10 µM y 10 mM, respectivamente.

En este estudio, debido al número limitado de experimentos, el análisis estadístico se aplicó solo cuando N = 3 utilizando la prueba t pareada de dos colas.

## Nav1.7

Los canales Nav1.7 de ser humano se expresaron de manera estable en una línea celular HEK293. Los registros electrofisiológicos se realizaron a temperatura ambiente utilizando una plataforma de parche-abrazadera automatizada (QPatch, Sophion Biosciences).

- 5 El ensayo QPatch se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando la plataforma QPatch (Sophion). El día del experimento, las células se cultivaron según la preparación celular estándar para QPatch. Las soluciones fisiológicas internas y externas se prepararon poco antes del ensayo. La solución extracelular estándar contenía NaCl 145 mM, KCl 4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH y la osmolaridad se midió como 314 mOsm/L. La solución intracelular estándar contenía CsF 140 mM, NaCl 10 mM, CsOH 5 mM, EGTA 1 mM, HEPES 10 mM; el pH se ajustó a 7,25 con CsOH y la osmolaridad se midió como 293 mOsm/L.

- 10 Se aplicó una serie de 40 pulsos de voltaje (de -120 mV a 0 mV, 2,4 ms de duración a 117 Hz) cada 60 segundos al control (dos veces), al compuesto (cinco veces), al bloqueador estándar (dos veces) y al lavado (dos veces). Los valores del % de inhibición se calcularon normalizando los datos relativos al primer pulso (P1) y calculando la relación entre el pulso cuadragésimo versus el primer pulso (P40/1). Durante los experimentos se controló la resistencia en serie y la calidad de los sellos. Se utilizó el software Sophion QPatch Assay 5.0 para analizar y trazar todos los gráficos. Se aplicaron 10 µM del compuesto de ensayo seguido de TTX 1 µM (bloqueador estándar), seguido de solución salina (lavado).

- 15 Los compuestos se diluyeron en soluciones fisiológicas a la concentración requerida con un máximo de 0,1% de DMSO.

## 20 BK

- Se examinaron los efectos de los compuestos sobre el canal de potasio BK (hKCa1.1/β1) de ser humano clonado (codificado por los genes KCNMA1 y KCNMB1 de ser humano) en una línea celular CHO utilizando un dispositivo QPatch HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca). El inicio y la inhibición en estado estacionario de las corrientes hBK se midieron utilizando un patrón de pulso de voltaje con un pulso de ensayo despolarizante (amplitud de +100 mV, duración de 200 ms) a intervalos de 10 s desde un potencial de mantenimiento de -80 mV. Se midió la amplitud máxima de la corriente de salida retardada para cada pulso de ensayo. Los compuestos se evaluaron a 10 µM en tres celdas para cada compuesto, después de una aplicación del compuesto de 3 minutos. Se calculó la inhibición en estado estacionario producida por cada compuesto.

## Resultados

## 30 hNav1.7

Los compuestos 1, 2 y 3 se analizaron a una concentración de 10 µM (N=3) en el ensayo de Nav1.7. No se observó ningún efecto significativo sobre las corrientes mediadas por Nav1.7.

## hBK

- 35 Los compuestos 1, 2 y 3 se analizaron a una concentración de 10 µM (N=3) en el ensayo de BK. No se observó ningún efecto significativo sobre las corrientes del canal.

## hKv7.2/7.3

Los compuestos 1 y 2 se ensayaron a una concentración de 10 µM (N=3) en el ensayo de Kv7.2/7.3. Se encontró que ninguno de los compuestos tenía un efecto significativo sobre las corrientes mediadas por Kv7.2/7.3.

## hKv3.4

- 40 El compuesto 2 se ensayó a una concentración de 10 µM (N=2) en el ensayo 1 de Kv3.4. El compuesto no potenció la corriente observada.

- Los compuestos 1, 2, 3 y 4 se ensayaron a una concentración de 10 µM (N≥2) en el ensayo 2 de Kv3.4. Los compuestos no potenciaron la corriente observada y no produjeron ningún cambio notable en la dependencia del voltaje de la activación de las corrientes de Kv3.4. Sin embargo, en cada caso los compuestos se asociaron con una reducción en la corriente máxima de Kv3,4 (Compuesto 1: 40 ± 5%; Compuesto 2: 45,4 ± 4%; Compuesto 3: 36 ± 3%; Compuesto 4: 50,0 ± 4%), aunque estas corrientes máximas no se recuperaron a los niveles iniciales tras el lavado de los compuestos.

- 45 El Compuesto 1 se analizó a una concentración de 10 µM (N=6) en el ensayo 3 de Kv3.4 (parche manual con ovocitos transfectados transitoriamente). No se observó ningún efecto significativo sobre las corrientes del canal mediadas por Kv3.4, y el Compuesto 1 no desplazó significativamente la curva de voltaje-conductancia para hK3.4.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero, etapa o grupo de números enteros o grupo de etapas especificadas pero sin excluir ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

- 5 La solicitud de la que forma parte esta descripción y reivindicaciones puede utilizarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones que siguen.

## 10 Referencias

- Amarillo, Y., Santiago-Castillo, J. A., Dougherty, K., Maffie, J., Kwon, E., Covarrubias, M., & Rudy, B. (2008) *J. Physiol* 586, 2093-2106
- Aroniadou-Anderjaska V, Qashu F, Braga MFM. Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino Acids* 2007 Aug; 32:305-315.
- 15 Atzori M, Lau D, Phillips Tansey E, Chow A, Ozaita A, Rudy B, McBain CJ. H<sub>2</sub> histamine receptor-phosphorylation of Kv3.2 modulates interneuron fast spiking. *Nat. Neurosci.* 2000 Aug; 3(8):791-798.
- Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 1998 Feb;54(3):349-65.
- Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.* 2013 Nov; 74(5):630-6
- 20 Beck, E. J., Sorensen, R. G., Slater, S. J. y Covarrubias, M. (1998) *Journal of General Physiology* 112, 71-84.
- Ben-Ari Y. Seizure Beget Seizure: The Quest for GABA as a Key Player. *Crit. Rev. Neurobiol.* 2006; 18(1-2):135-144.
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Subburaju S, Walsh JP. Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *PNAS* 2008 Dec; 105 (52):20935-20940.
- 25 Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):587-99.
- Berge, Bighley and Monkhouse J. *Pharm. Sci.* (1977) 66, pp 1-19.
- Brambilla P, Perez J, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol. Psych.* 2003 Apr; 8:721-737.
- 30 Brooke RE, Pyner S, McLeish P, Buchan S, Deuchars J, Deuchars SA. Spinal cord interneurons labelled transneuronally from the adrenal gland by a GFP-herpes virus construct contain the potassium channel subunit Kv3.1b. *Auton. Neurosci.* 2002 Jun; 98(1-2):45-50.
- Brooke RE, Atkinson L, Batten TF, Deuchars SA, Deuchars J. Association of potassium channel Kv3.4 subunits with pre- and post-synaptic structures in brainstem and spinal cord. *Neuroscience* 2004; 126 (4):1001-10.
- 35 Brooke RE, Atkinson L, Edwards I, Parson SH, Deuchars J. Immunohistochemical localisation of the voltage gated potassium ion channel subunit Kv3.3 in the rat medulla oblongata and thoracic spinal cord. *Brain Res.* 2006 Jan; 1070 (1):101-15
- Cervero F. Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia. *Exp. Brain Res.* 2009 Jun; 196 (1):129-37.
- 40 Chang SY, Zagha E, Kwon ES, Ozaita A, Bobik M, Martone ME, Ellisman MH, Heintz N, Rudy B. Distribution of Kv3.3 Potassium Channel Subunits in Distinct Neuronal Populations of Mouse Brain. *J. Comp. Neuro.* 2007 Feb; 502:953-972.
- Chien LY, Cheng JK, Chu D, Cheng CF, Tsaur ML. Reduced expression of A-type potassium channels in primary sensory neurons induces mechanical hypersensitivity. *J. Neurosci.* 2007 Sep;27 (37):9855-65.
- 45 Chow A, Erisir A, Farb C, Nadal MS, Ozaita A, Lau D, Welker E, Rudy B. K<sup>+</sup> Channel Expression Distinguishes Subpopulations of Parvalbumin- and Somatostatin-Containing Neocortical Interneurons. *J. Neurosci.* 1999 Nov; 19 (21):9332-9345.
- Deuchars SA, Brooke RE, Frater B, Deuchars J. Properties of interneurons in the intermediolateral cell column of the rat spinal cord: role of the potassium channel subunit Kv3.1. *Neuroscience* 2001; 106 (2):433-46.

- Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs* 2010 Oct;24(10):867-81.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013 Jan; 14 (1):49-62.
- 5 Diochot S, Schweitz H, Béress L, Lazdunski M. Sea Anemone Peptides with a Specific Blocking Activity against the Fast Inactivating Potassium Channel Kv3.4. *J. Biol. Chem.* 1998 Mar; 273 (12):6744-6749.
- Dougherty, K. y Covarrubias, M. (2006) *J. Gen. Physiol* 128, 745-753.
- Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001 Oct; 2 (10):704-716
- 10 Espinosa F, McMahon A, Chan E, Wang S, Ho CS, Heintz N, Joho RH. Alcohol Hypersensitivity, Increased Locomotion, and Spontaneous Myoclonus in Mice Lacking the Potassium Channels Kv3.1 and Kv3.3. *J. Neurosci.* 2001 Sep; 21 (17):6657-6665.
- Espinosa F, Torres-Vega MA, Marks GA, Joho RH. Ablation of Kv3.1 and Kv3.3 Potassium Channels Disrupts Thalamocortical Oscillations In Vitro and In Vivo. *J. Neurosci.* 2008 May; 28 (21):5570-5581.
- 15 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb; 14 (2):162-73.
- Fisahn A. Kainate receptors and rhythmic activity in neuronal networks: hippocampal gamma oscillations as a tool. *J. Physiol.* 2005 Oct; 561 (1):65-72
- 20 Joho RH, Ho CS, Marks GA. Increased  $\gamma$ - and Decreased  $\delta$ -Oscillations in a Mouse Deficient for a Potassium Channel Expressed in Fast-Spiking Interneurons. *J. Neurophysiol.* 1999 Jun; 82:1855-1864
- Joho RH, Hurlock EC. The Role of Kv3-type Potassium Channels in Cerebellar Physiology and Behavior. *Cerebellum* 2009 Feb; 8:323-333.
- 25 Kasten MR, Rudy B, Anderson MP. Differential regulation of action potential firing in adult murine thalamocortical neurons by Kv3.2, Kv1, and SK potassium and N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2007; 584 (2):565-582.
- Kaulin, Y. A., Santiago-Castillo, J. A., Rocha, C. A., & Covarrubias, M. (2008) *Biophys. J.* 94, 1241-1251.
- Lau D, Vega-Saenz de Miera E, Contreras D, Ozaita A, Harvey M, Chow A, Noebels JL, Paylor R, Morgan JI, Leonard CS, Rudy B. Impaired Fast-Spiking, Suppressed Cortical Inhibition, and Increased Susceptibility to Seizures in Mice Lacking Kv3.2 K<sup>+</sup> Channel Proteins. *J. Neurosci.* 2000 Dec;20(24):9071-9085.
- 30 Li W, Kaczmarek K, Perney TM. Localization of Two High-Threshold Potassium Channel Subunits in the Rat Central Auditory System. *J. Comp. Neuro.* 2001 May;437:196-218
- Lu R, Bausch AE, Kallenborn-Gerhardt W, Stoetzer C, Debruin N, Ruth P, Geisslinger G, Leffler A, Lukowski R, Schmidtko A. Slack channels expressed in sensory Neurons control neuropathic pain in mice. *J. Neurosci.* 2015 enero; 35 (3):1125-35.
- 35 Markram H, Toledo-Rodríguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg, Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* Octubre de 2004; 5: 793-807.
- Martina M, Schultz JH, Ehmke H, Monyer H, Jonas P. Functional and Molecular Differences between Voltage-Gated K<sup>+</sup> Channels of Fast-Spiking Interneurons and Pyramidal Neurons of Rat Hippocampus. *J. Neurosci.* Octubre de 1998; 18 (20): 8111-8125.
- 40 McCarberg BH, Nicholson BD, Todd KH, Palmer T, Penles L. The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: results from pain sufferers and physicians participating in an Internet survey. *Am. J. Ther.* 2008 julio-agosto; 15 (4): 312-20.
- McDonald AJ, Mascagni F. Differential expression of Kv3.1b and Kv3.2 potassium channel subunits in interneurons of the basolateral amygdala. *Neuroscience* 2006;138:537-547.
- 45 McMahon A, Fowler SC, Perney TM, Akemann W, Knöpfel, Joho RH. Allele-dependent changes of olivocerebellar circuit properties in the absence of the voltage-gated potassium channels Kv3.1 and Kv3.3. *Eur. J. Neurosci.* Marzo de 2004; 19: 3317-3327.

- Puente N, Mendizabal-Zubiaga J, Elezgarai I, Reuero L, Buceta I, Grandes P. Precise localisation of the voltage-gated potassium channel subunits Kv3.1b and Kv3.3 revealed in the molecular layer of the rat cerebellar cortex by a pre-embedding immunogold method. *Histochem. Cell. Biol.* 2010 septiembre; 134: 403-409.
- 5 Reynolds GP, Abdul-Monim Z, Neill JC, Zhang ZJ. Calcium Binding Protein Markers of GABA Deficits in Schizophrenia – Post Mortem Studies and Animal Models. *Neurotox. Res.* 2004 febrero; 6 (1):57-62.
- Ritter DM, Ho C, O'Leary ME, Covarrubias M. Modulation of Kv3.4 channel N-type inactivation by Protein kinase C shapes the action potential in dorsal root ganglion neurons. *J. Physiol.* Enero de 2012; 590 (Pt 1): 145-61.
- Ritter DM, Zemel BM, Hala TJ, O'Leary ME, Lepore AC, Covarrubias M. Dysregulation of Kv3.4 channels in dorsal root Ganglia following spinal cord injury. *J. Neurosci.* Enero de 2015; 35 (3):1260-73.
- 10 Rudy B, McBain CJ. Canales Kv3: Voltage-gated K<sup>+</sup> channels designed for high-frequency repetitive firing. *TRENDS in Neurosci.* Septiembre de 2001; 24 (9):517-526.
- Sacco T, de Luca A, Tempia F. Properties and expression of Kv3 channels in cerebellar Purkinje cells. *Mol. Cell. Neurosci.* Julio de 2006; 33: 170-179.
- Schulz P, Steimer T. Neurobiology of Circadian Systems. *CNS drugs* 2009; 23 (Suppl. 2):3-13.
- 15 Song P, Yang Y, Barnes-Davies M, Bhattacharjee A, Hamann M, Forsythe ID, Oliver DL, Kaczmarek LK. Acoustic environment determines phosphorylation status of the Kv3.1 potassium channel in auditory neurons. *Nat. Neurosci.* Octubre de 2005; 8(10): 1335-1342.
- Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *PNAS*, diciembre de 2004;101(49):17288-17293.
- 20 Sun S, Cohen CJ, Dehnhardt CM. Inhibitors of voltage-gated sodium channel Nav1.7: patent applications since 2010. *Pharm. Pat. Anal.* Septiembre de 2014; 3 (5):509-21.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry Analgesic Indications: Developing Drug and Biological Products: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm384691.pdf>, febrero de 2014.
- 25 Weiser M, Vega-Saenz de Miera E, Kentros C, Moreno H, Franzen L, Hillman D, Baker H, Rudy B. Differential Expression of Shaw-related K<sup>+</sup> Channels in the Rat Central Nervous System. *J. Neurosci.* Marzo de 1994;14 (3):949-972.
- 30 Wickenden AD, McNaughton-Smith G. Kv7 channels as targets for pain treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15 (15):1773-98.
- Woolf CJ. What is this thing called pain? *J. Clin. Invest.* Noviembre de 2010;120 (11):3742-4.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, marzo de 2011; 152 (3 Suppl): T2-15.
- 35 Yeung SYM, Thompson D, Wang Z, Fedida D, Robertson B. Modulation of Kv3 Subfamily Potassium Currents by the Sea Anemone toxin BDS: Significance for CNS and Biophysical Studies. *J. Neurosci.* Marzo de 2005; 25 (38):8735-8745.
- Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. *Pharmacol Rev.* Octubre de 2015; 67 (4):821-70.

## REIVINDICACIONES

1. Un modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3, para uso en la profilaxis o tratamiento del dolor.

2. Una composición farmacéutica que comprende un modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 para uso en la profilaxis o tratamiento del dolor, en donde la composición comprende uno o más agentes terapéuticos y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. El modulador o composición para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la profilaxis del dolor.

4. El modulador o composición para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento del dolor.

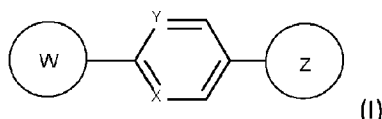
5. El modulador o composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el dolor se selecciona de dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo (tal como dolor somático o dolor visceral), dolor neuropático (tal como dolor neuropático central, dolor neuropático periférico, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor por lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma (después de la amputación) o dolor central posterior a un accidente cerebrovascular, o en donde el dolor neuropático se debe a un traumatismo, quimioterapia o exposición a metales pesados), dolor inflamatorio (tal como el dolor inflamatorio causado por apendicitis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o herpes zoster) y dolor misceláneo (tal como dolor por cáncer, migraña u otros dolores de cabeza primarios, o dolor generalizado del tipo fibromialgia).

6. El modulador o composición para su uso según la reivindicación 5, en donde el dolor es dolor neuropático (tal como dolor neuropático central, dolor neuropático periférico, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor por lesión de la médula espinal, dolor del miembro fantasma (después de la amputación) o dolor central posterior a un accidente cerebrovascular, o en donde el dolor neuropático se debe a un traumatismo, quimioterapia o exposición a metales pesados).

7. El modulador o composición para uso según la reivindicación 6, en la profilaxis o tratamiento de la hipersensibilidad, tal como hiperalgesia o alodinia.

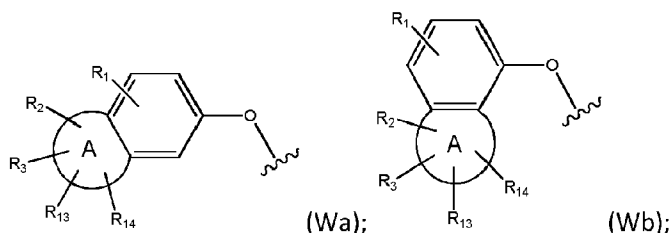
8. El modulador o composición para su uso según la reivindicación 5, en donde el dolor es dolor inflamatorio (tal como dolor inflamatorio causado por apendicitis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o herpes zoster).

9. El modulador o composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es un compuesto de fórmula (I):



en donde:

W es el grupo (Wa), el grupo (Wb), el grupo (Wc) o el grupo (Wd):



en donde:

R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, espirocarbocicilo C<sub>3-5</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o halo;

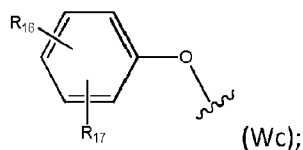
R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>3</sub> está ausente;

R<sub>13</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>13</sub> está ausente;

R<sub>14</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo; o R<sub>14</sub> está ausente;

A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O; heterociclo que está opcionalmente condensado con un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, o un grupo ciclopentilo para formar un triciclo cuando se consideran junto con el fenilo;

en donde  $R_2$  y  $R_3$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;  $R_2$  puede estar unido a un átomo de un anillo condensado; y en donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$  pueden estar unidos al mismo átomo o a uno diferente del anillo;

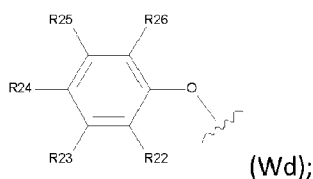


5 en donde:

$R_{16}$  es halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1-4</sub> o CN;

$R_{17}$  es H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; con la condición de que cuando  $R_{17}$  es H,

$R_{16}$  no está en la posición para;



10 en donde:

$R_{22}$  es H, Cl, F o alquilo C<sub>1-4</sub>;

$R_{23}$  es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

$R_{24}$  es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

$R_{25}$  es H, Cl, F, O-alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

15  $R_{26}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en donde para  $R_{22}$  a  $R_{26}$ , alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con O-metilo;

con las condiciones de que:

no todos de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  pueden ser H;

cuando  $R_4$  es H, entonces  $R_{33}$  es metilo o CF<sub>3</sub> y  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  y  $R_{26}$  son todos H;

20 cuando uno de  $R_{22}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$  o  $R_{26}$  es F, entonces al menos uno de  $R_{22}$  a  $R_{26}$  no puede ser H o F; y

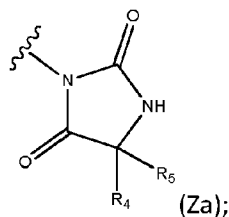
cuando  $R_{24}$  no es H, al menos uno de  $R_{22}$  o  $R_{23}$  no es H;

X es CH o N;

Y es CR<sub>15</sub> o N;

$R_{15}$  es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wc), Z es un grupo (Za):



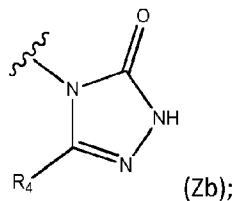
en donde:

$R_4$  es alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden condensar para formar un espirocarbociclilo C<sub>3-4</sub>;

cuando W es un grupo (Wa), un grupo (Wb) o un grupo (Wd), Z es un grupo (Zb):

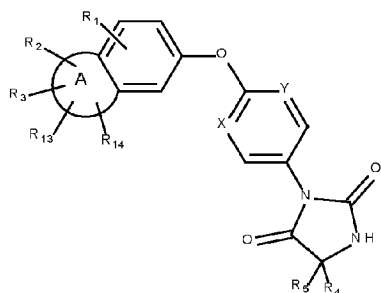


5 en donde:

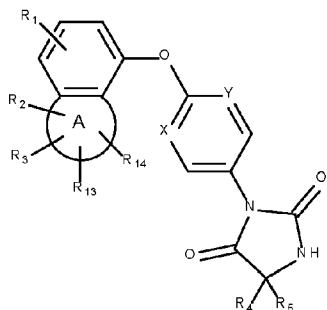
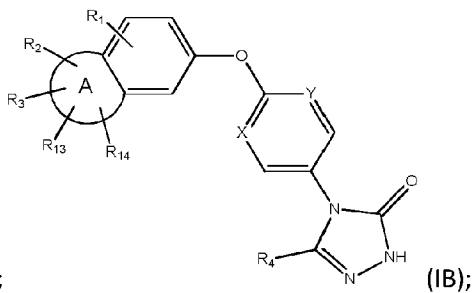
R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

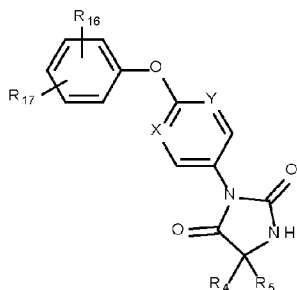
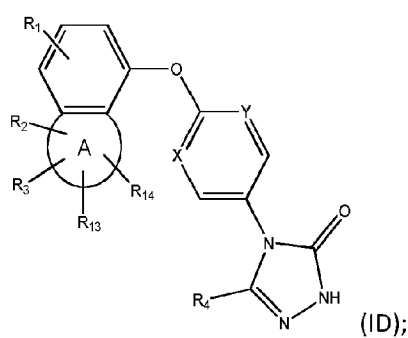
10. El modulador o composición para su uso según la reivindicación 9, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 se selecciona de un compuesto de las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) e (IF):



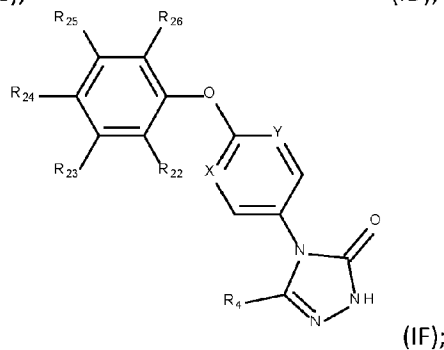
(IA);



(IC);



(IE);



en donde

R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, espirocarbociclilo C<sub>3-5</sub> o halo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub> o halo; o R<sub>3</sub> está ausente



R<sub>13</sub> es H o está ausente;

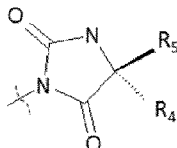
R<sub>14</sub> es H o está ausente;

A es un heterociclo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, con al menos un átomo de O;

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en donde cuando R<sub>5</sub> está presente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la disposición estereoquímica:



R<sub>16</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sub>17</sub> es H, ciano o alquilo C<sub>1-4</sub>; con la condición de que cuando R<sub>17</sub> es H, R<sub>16</sub> no está en la posición para;

10 R<sub>23</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, CF<sub>3</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>24</sub> es H, Cl, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>;

R<sub>22</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son H;

X es CH o N, e

Y es CH o N.

15 11. El modulador o composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);

20 5,5-dimetil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;

3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);

3-[6-[(3-terc-butil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);

25 5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 1);

5,5-dimetil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (enantiómero 2);

5,5-dimetil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-3-[6-[(3,3-dimetil-1H-isobenzofuran-5-il)oxi]-3-piridil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona;

30 (5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);

(5R)-5-etil-3-[6-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);

(5R)-5-etil-3-(6-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona;

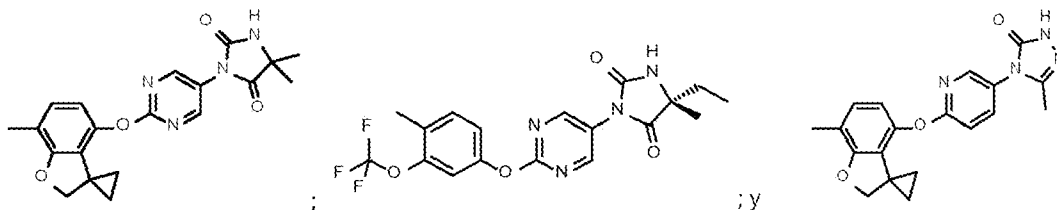
35 (5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 1);

(5R)-5-etil-3-[2-[[3-metil-3-(trifluorometil)-1H-isobenzofuran-5-il]oxi]pirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona (diastereoisómero 2);

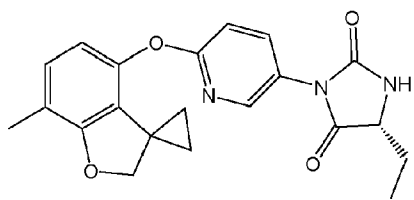
(5R)-5-etil-3-(2-espiro[1H-isobenzofuran-3,1'-ciclobutano]-5-iloxipirimidin-5-il)imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-3-{4-[(3,3-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)oxi]fenil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

- 5 (5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;  
 10 (5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;  
 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;  
 (5R)-5-etil-5-metil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 15 (5R)-5-etil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[2-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-5-pirimidinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 5,5-dimetil-3-[6-({4-metil-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 (5R)-5-etil-3-[6-({4-metil-3-(metiloxi)fenil}oxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona;  
 20 5-metil-4-[6-[(7-metilespiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-il)oxi]piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 y  
 5-metil-4-[6-(espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)piridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;  
 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

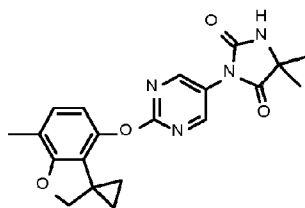
- 25 12. El modulador o composición para uso según la reivindicación 11, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es un compuesto seleccionado de:



13. El modulador o composición para uso según la reivindicación 11, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es:



14. El modulador o composición para uso según la reivindicación 12, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es:



5 15. Un método para identificar que un compuesto es para usar en la profilaxis o el tratamiento del dolor, comprendiendo dicho método la etapa de determinar que el compuesto es un modulador de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3.

16. El modulador para uso, la composición para uso o el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 es capaz de producir al menos una potenciación del 20% de las corrientes de células completas mediadas por los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 de ser humano expresados de forma recombinante en células de mamíferos, convenientemente el pEC<sub>50</sub> del modulador está en el rango de 4-7.

10 17. El modulador para uso, la composición para uso o el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el modulador de Kv3.1 y/o Kv3.2 y/o Kv3.3 proporciona un aumento de menos que 10% en la corriente de Kv3.4 a la misma concentración, tal como 10 uM.

15 18. El modulador para uso, la composición para uso o el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para uso en combinación con un agente terapéutico adicional, tal como un NSAID, paracetamol, pregabalina, gabapentina o un opioide.

19. Un compuesto que es:

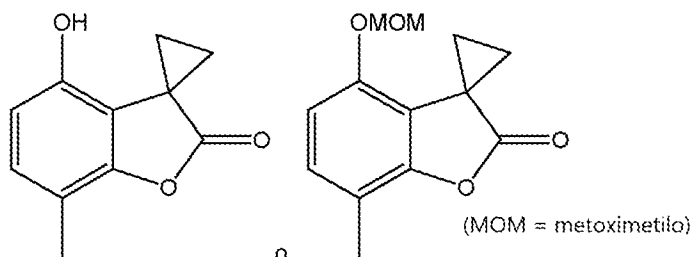


Figura 1a

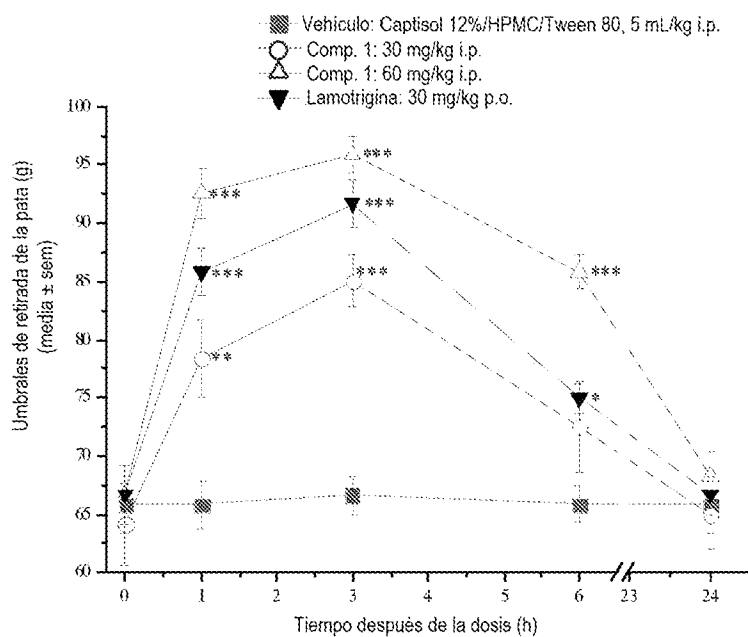


Figura 1b

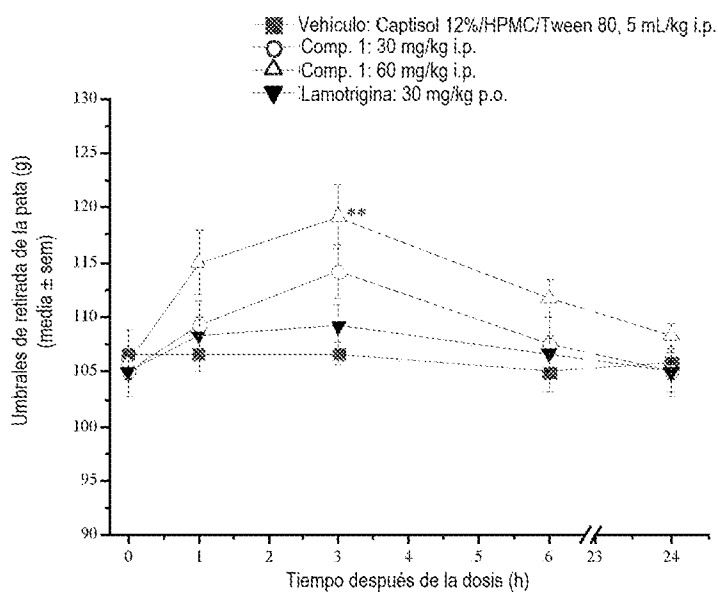


Figura 1c

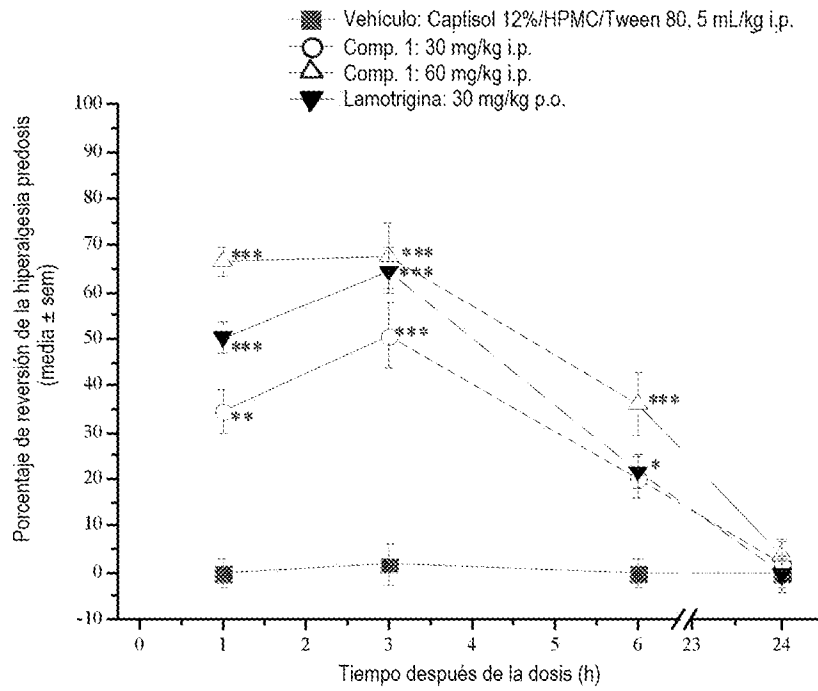


Figura 2a

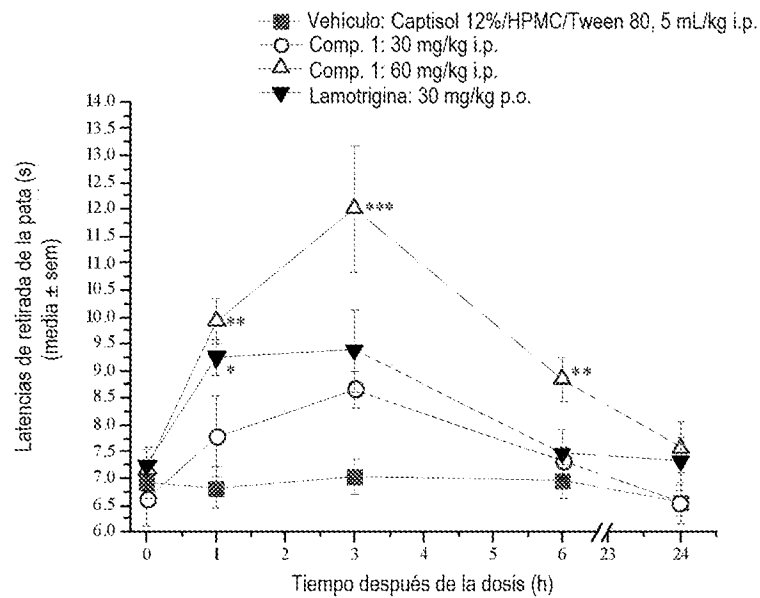


Figura 2b

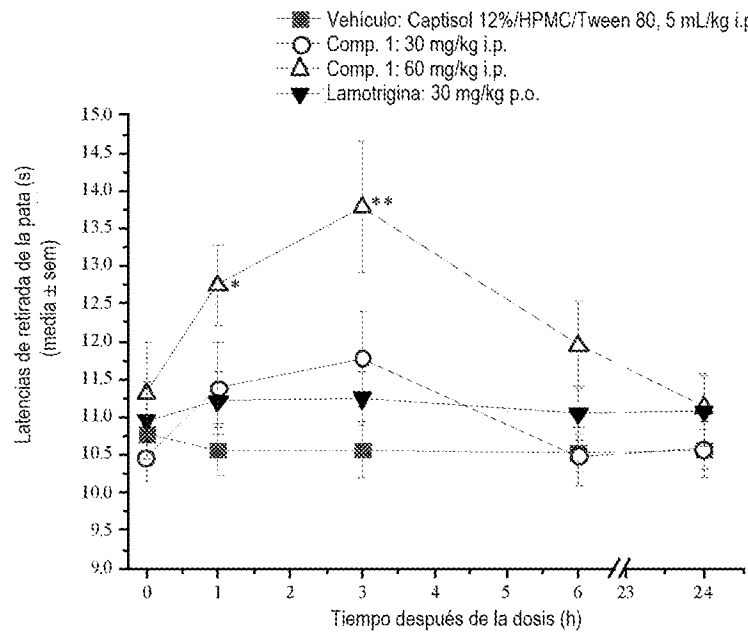


Figura 2c

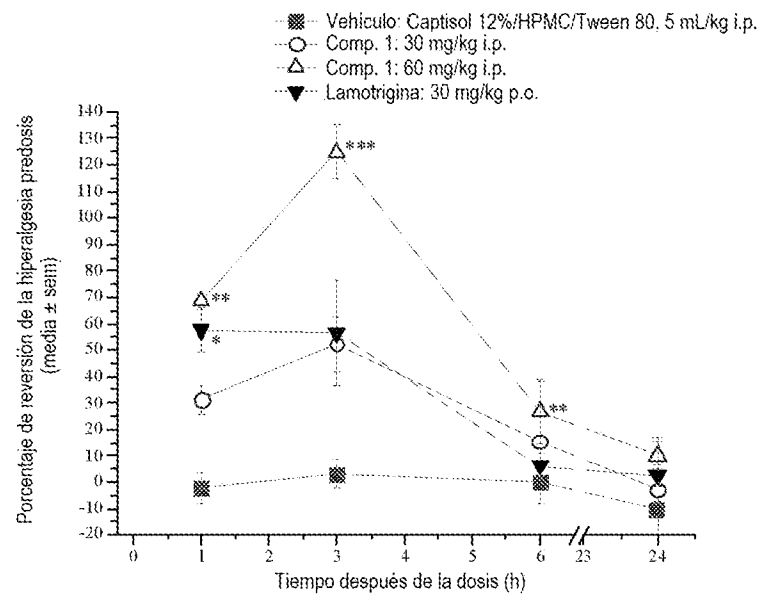


Figura 3a

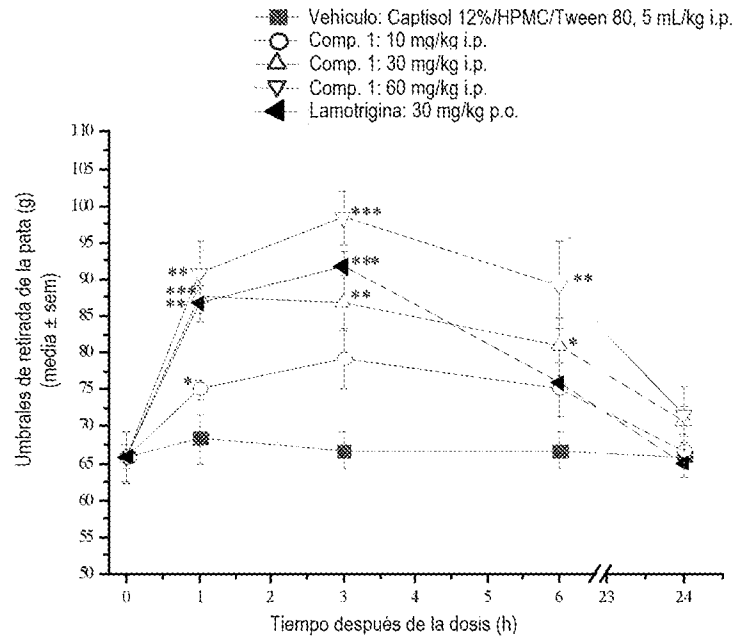


Figura 3b

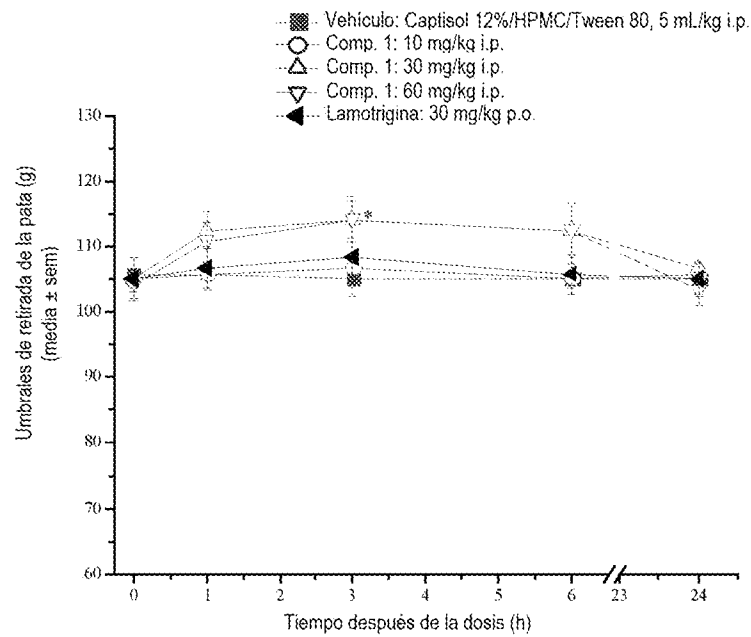


Figura 3c

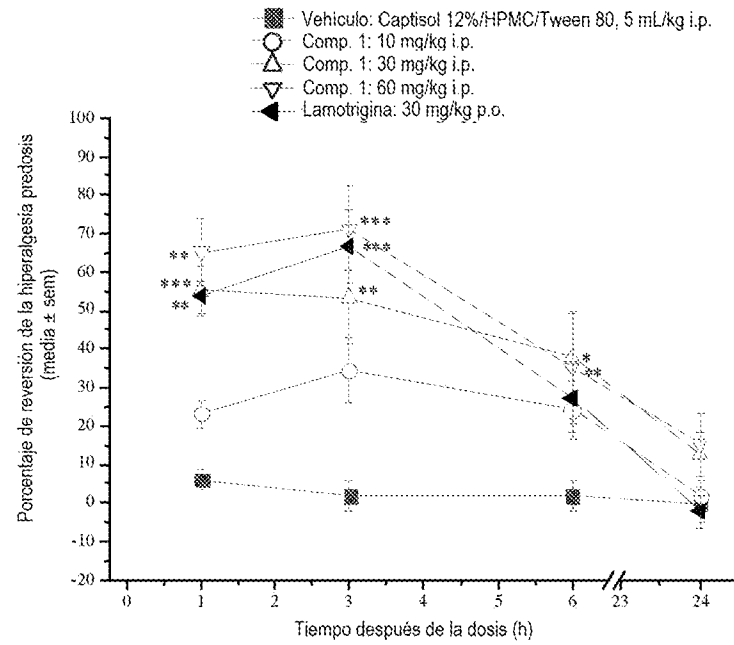


Figura 4a

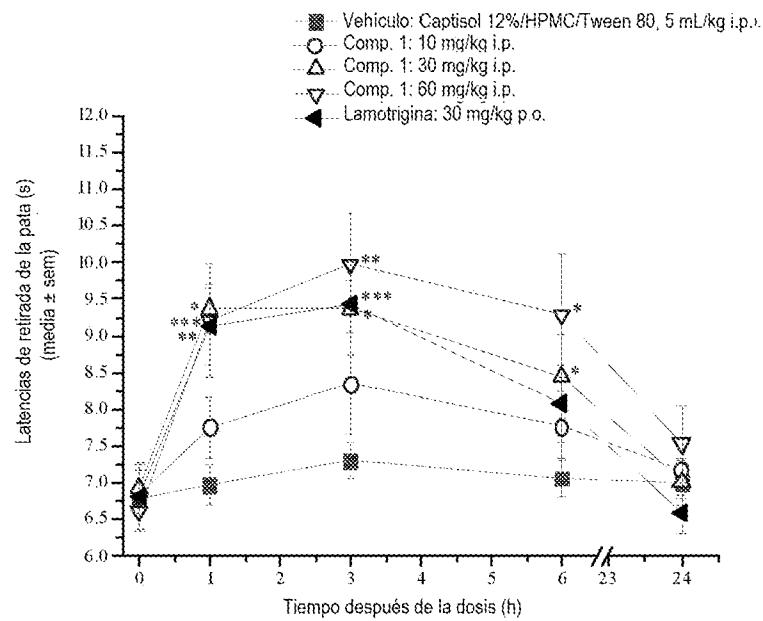




Figura 4b

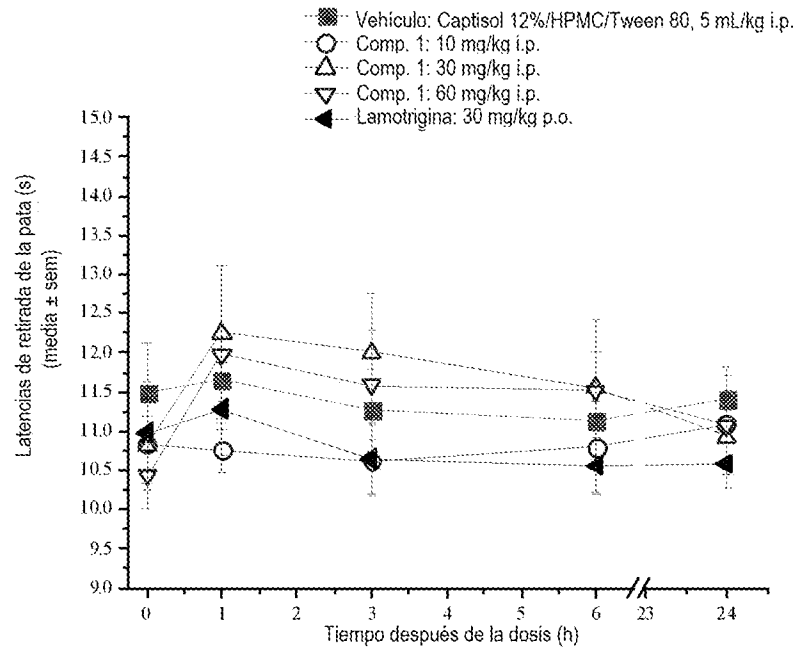


Figura 4c

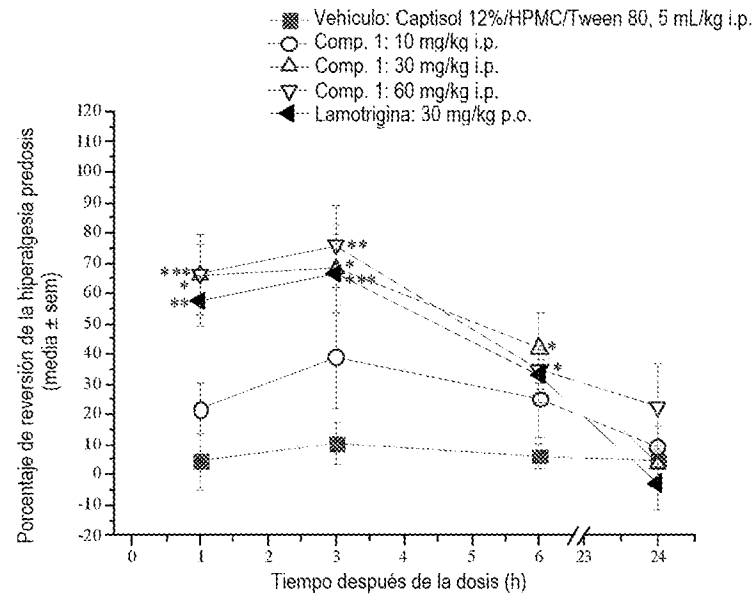


Figura 5a

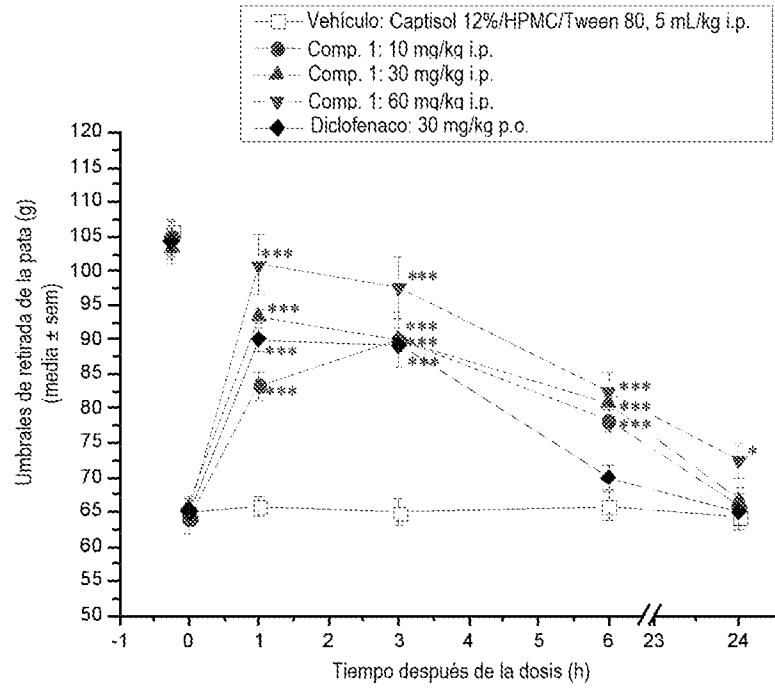


Figura 5b

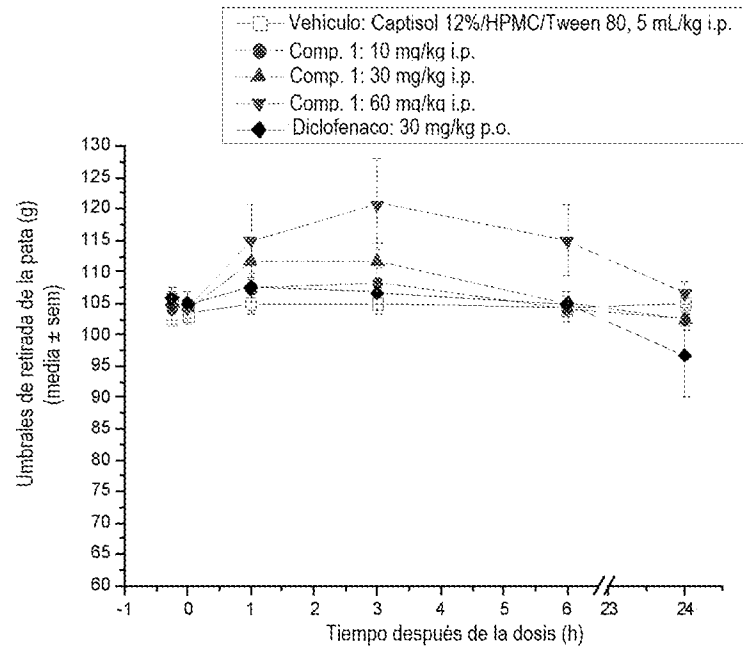


Figura 5c

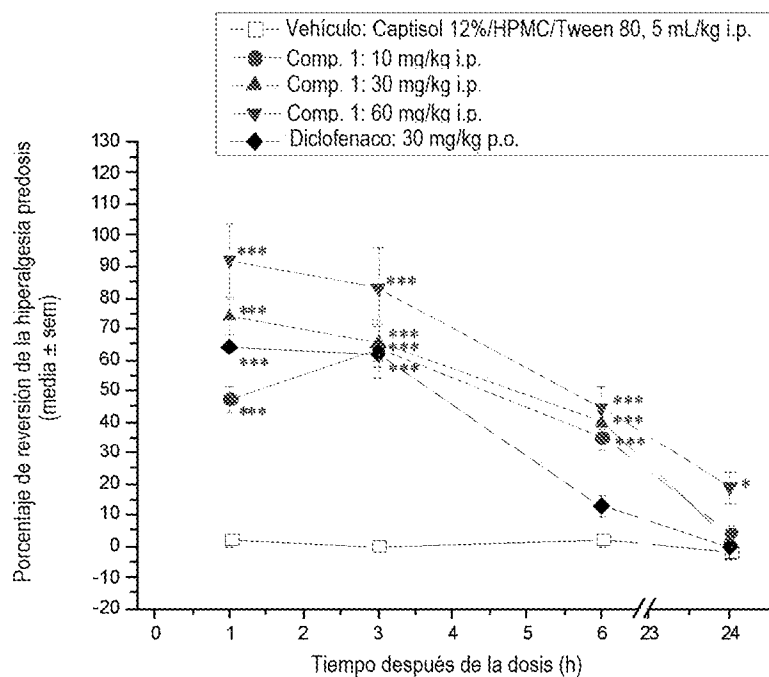


Figura 6a

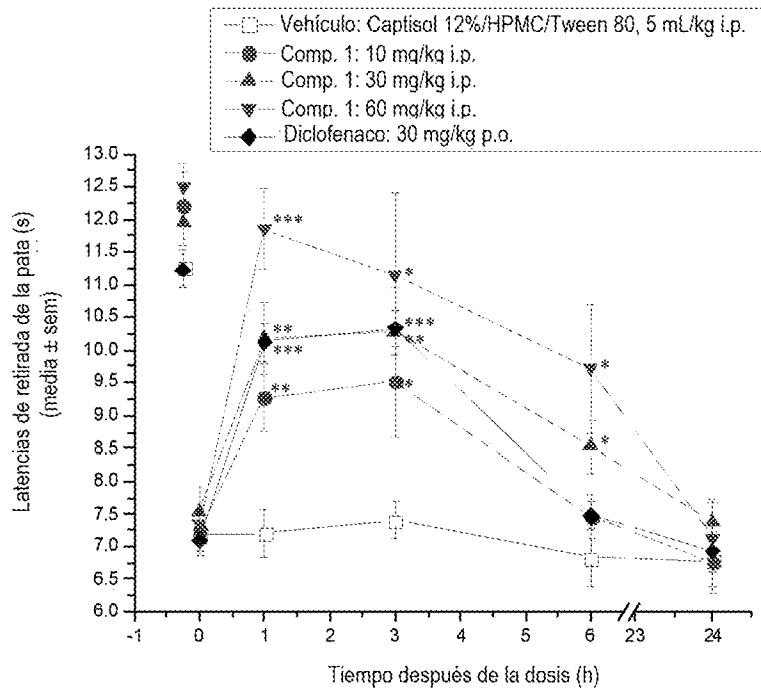


Figura 6b

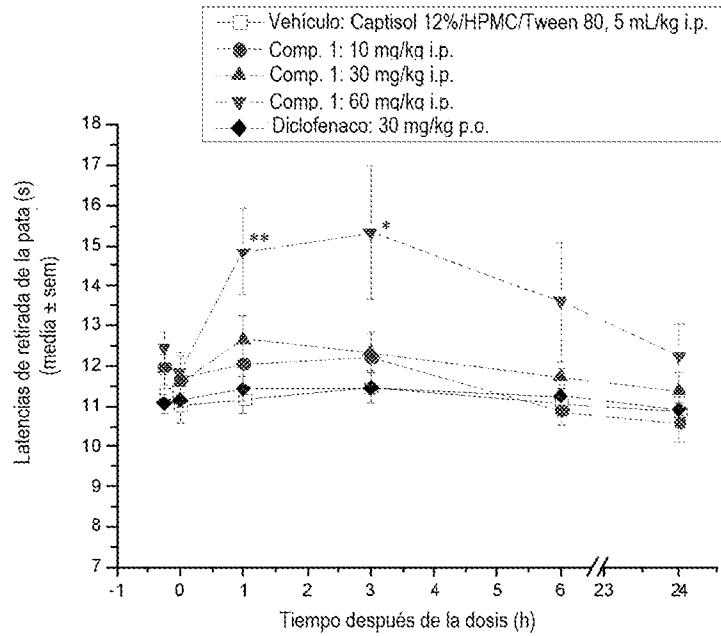


Figura 6c

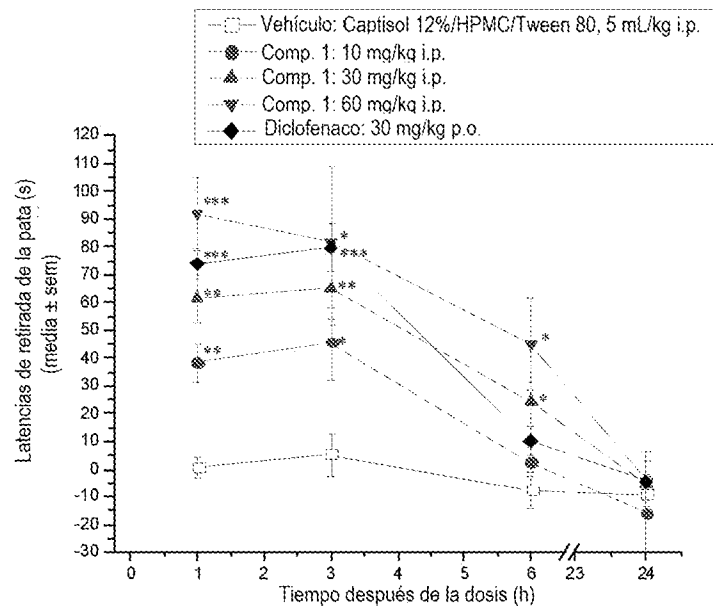


Figura 7a

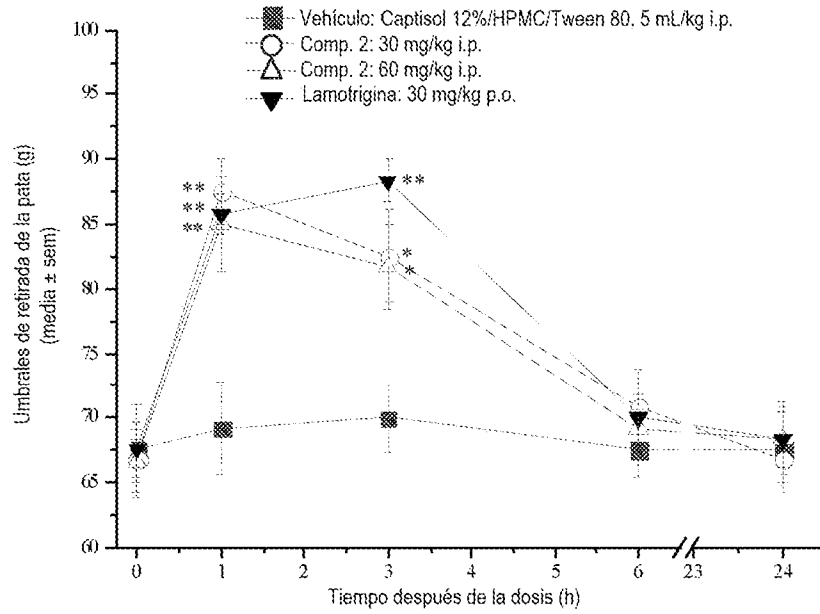


Figura 7b

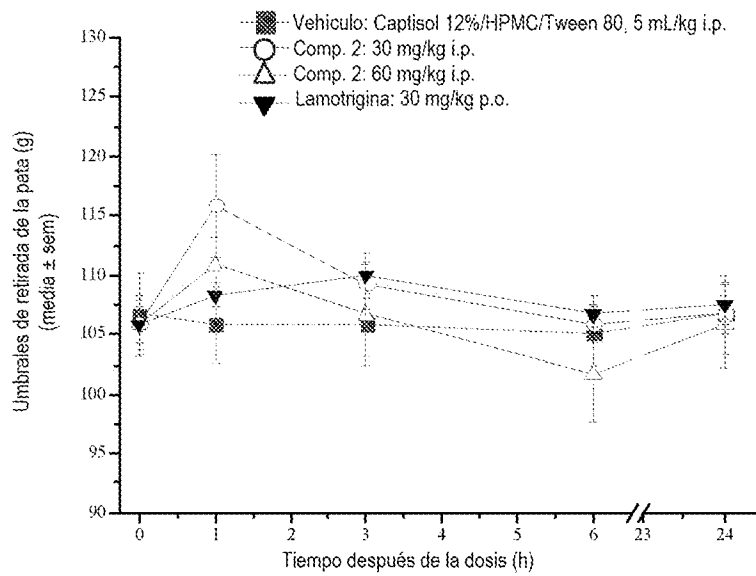


Figura 7c

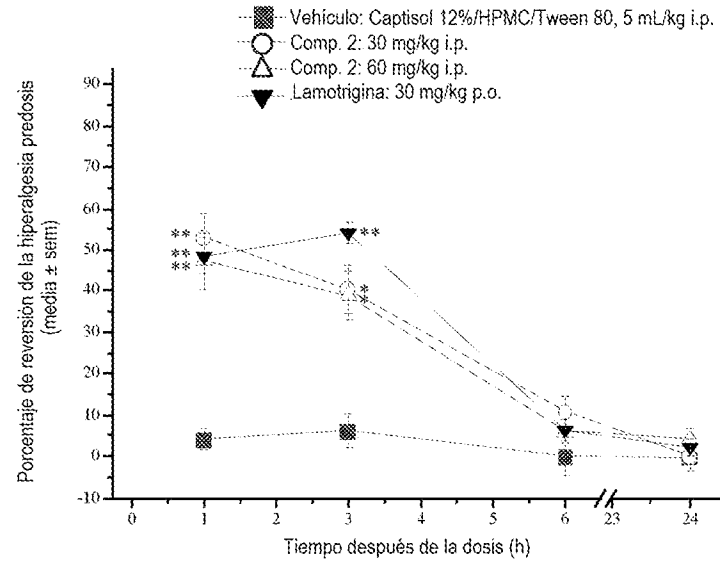


Figura 8a

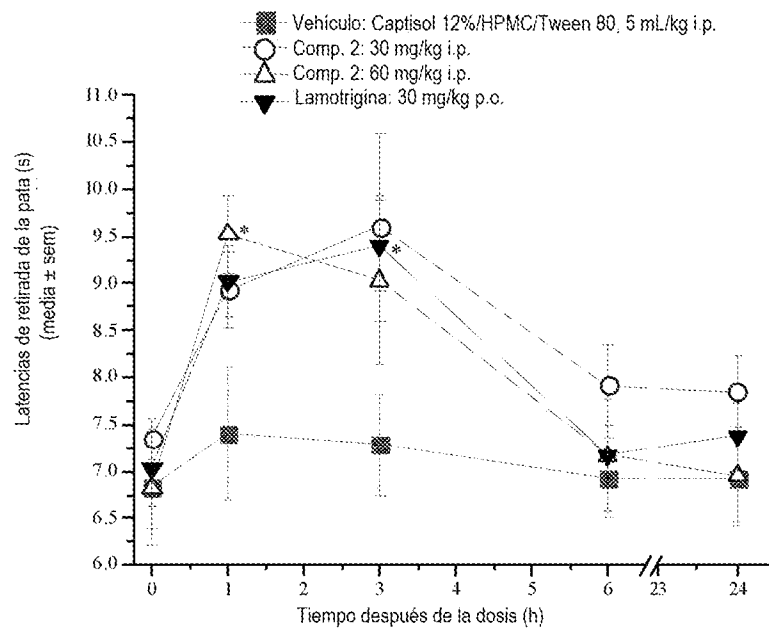


Figura 8b

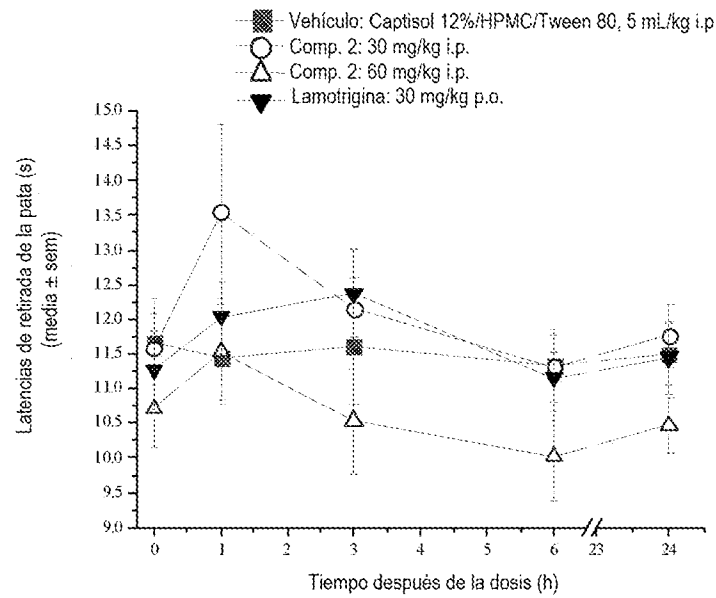


Figura 8c

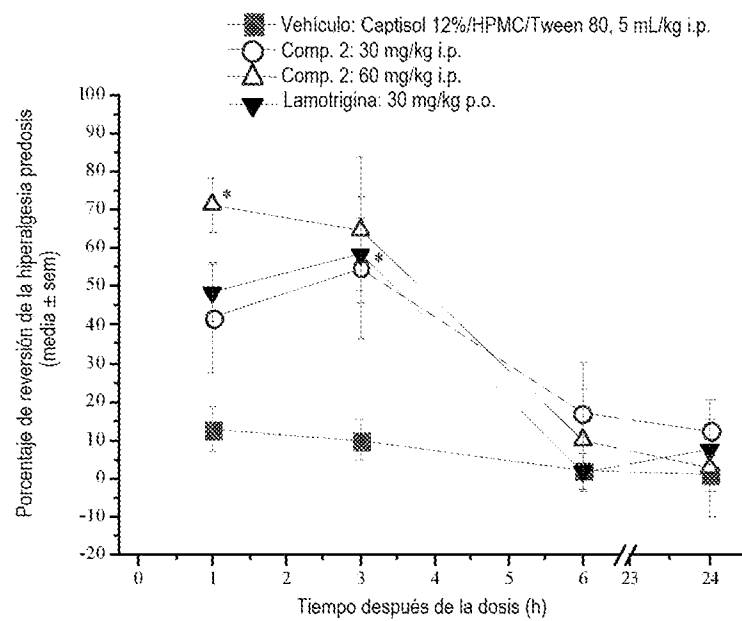


Figura 9a

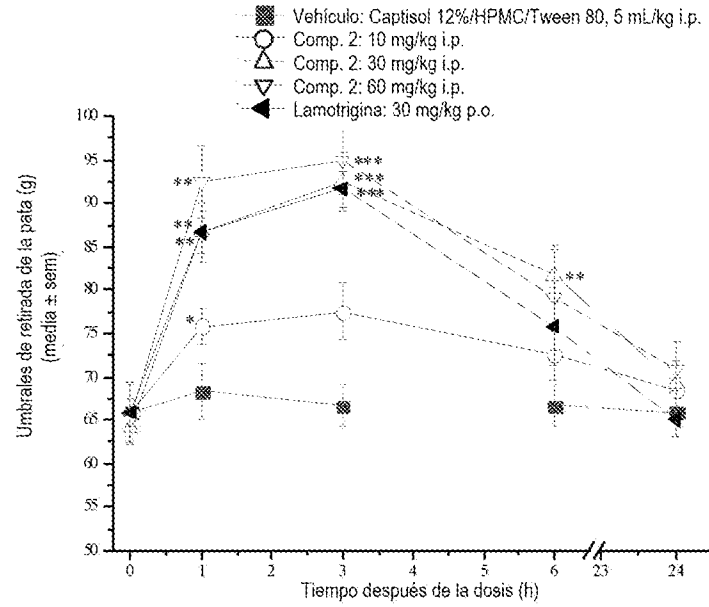


Figura 9b

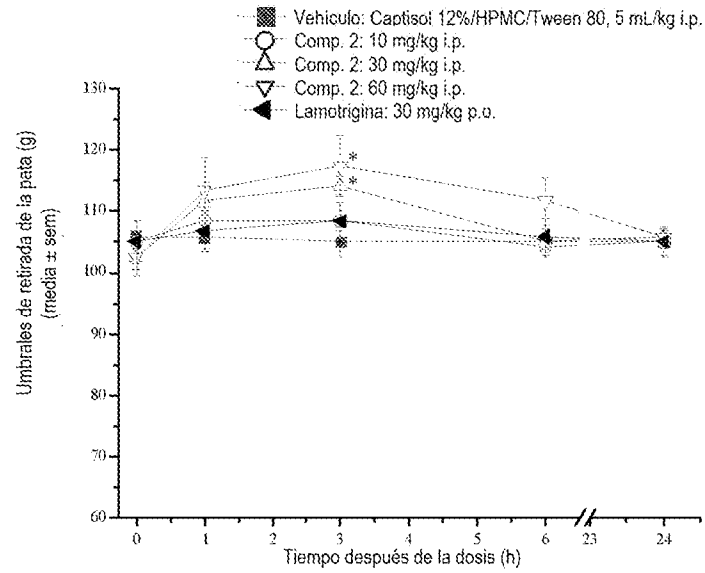




Figura 9c

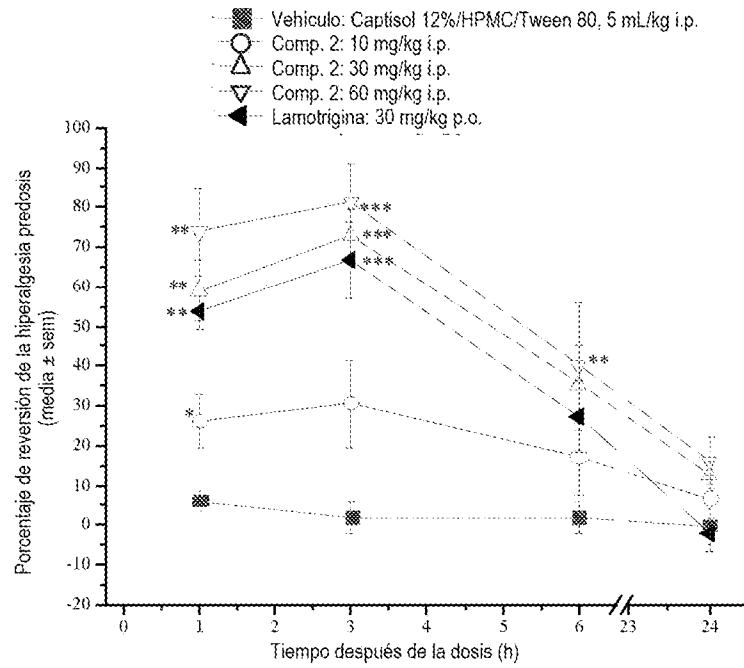


Figura 10a

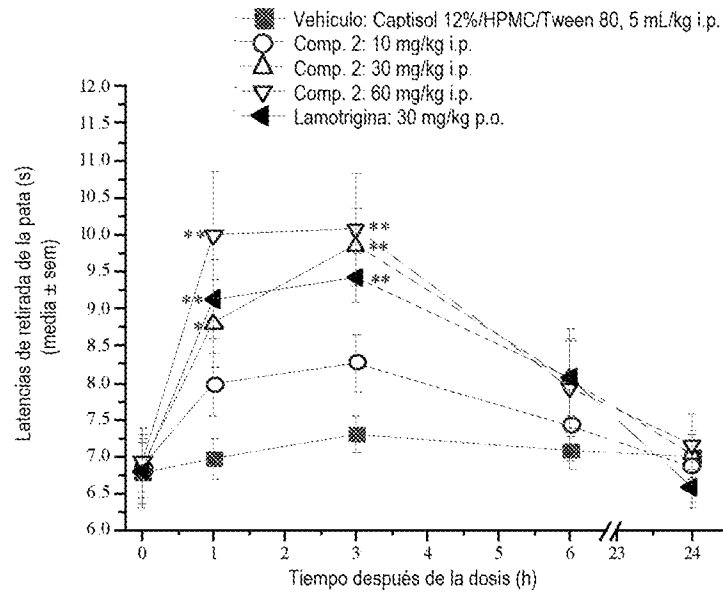


Figura 10b

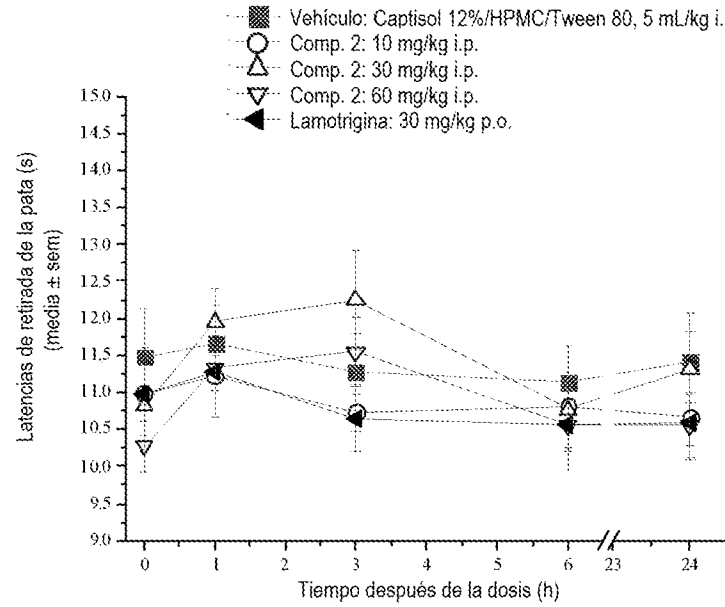


Figura 10c

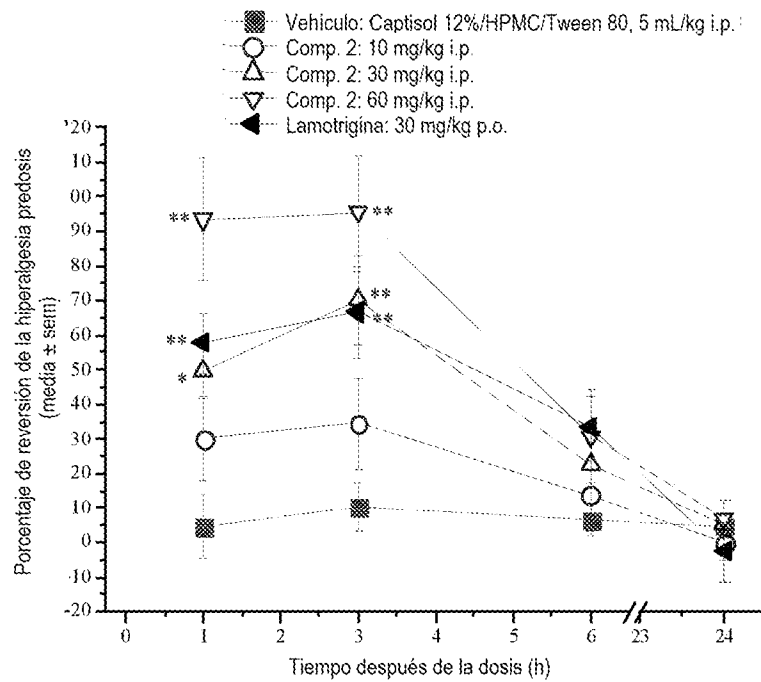


Figura 11a

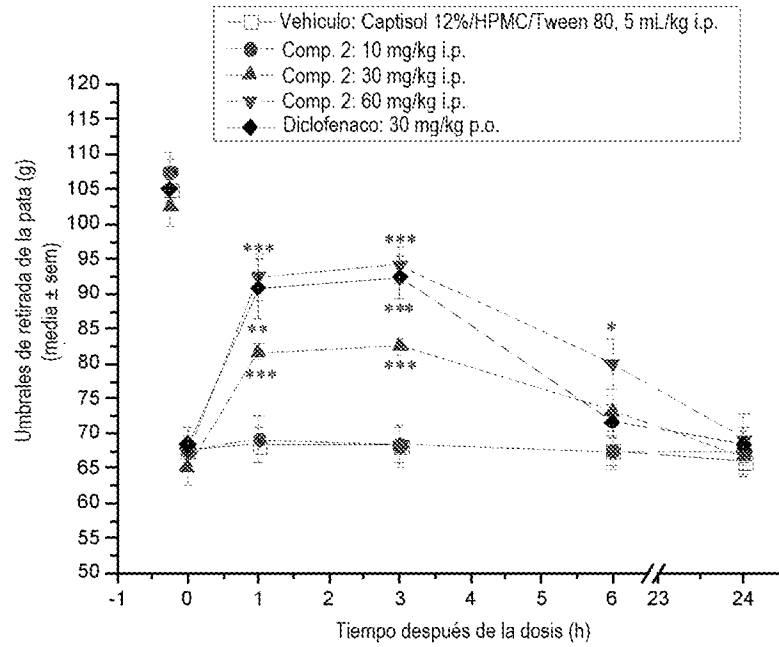


Figura 11b

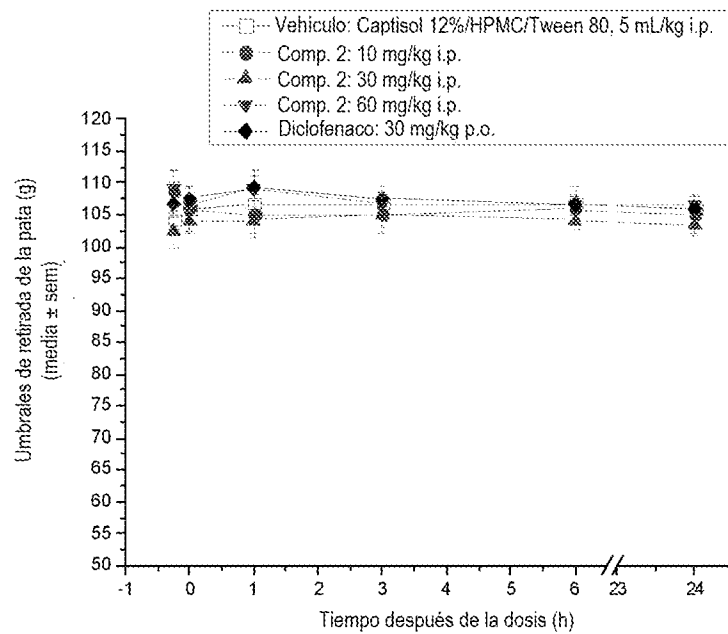


Figura 11c

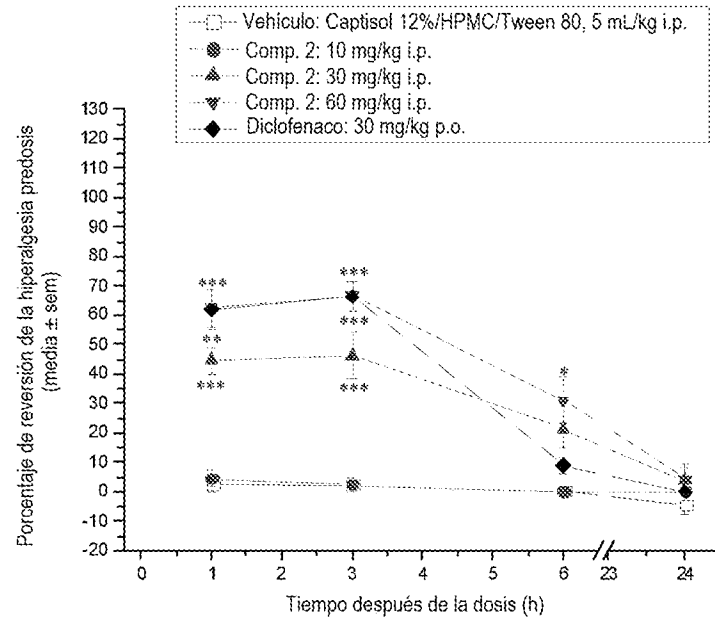


Figura 12a

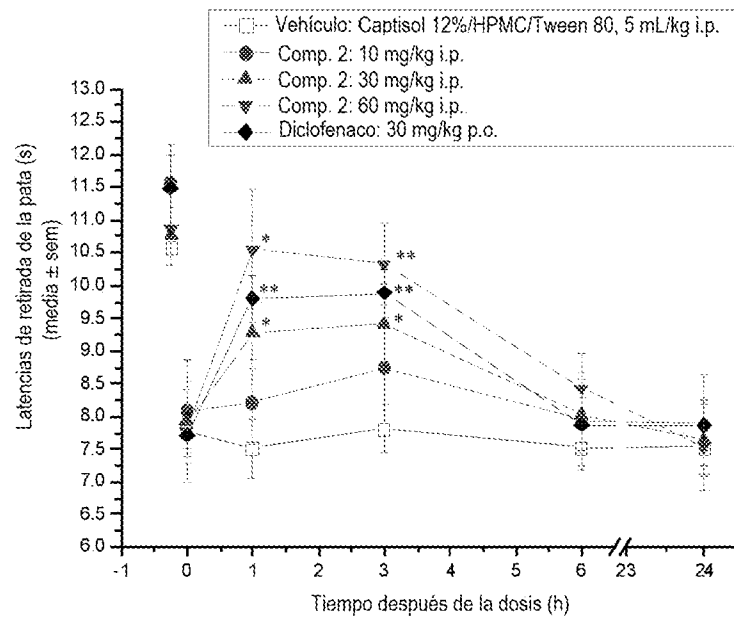


Figura 12b

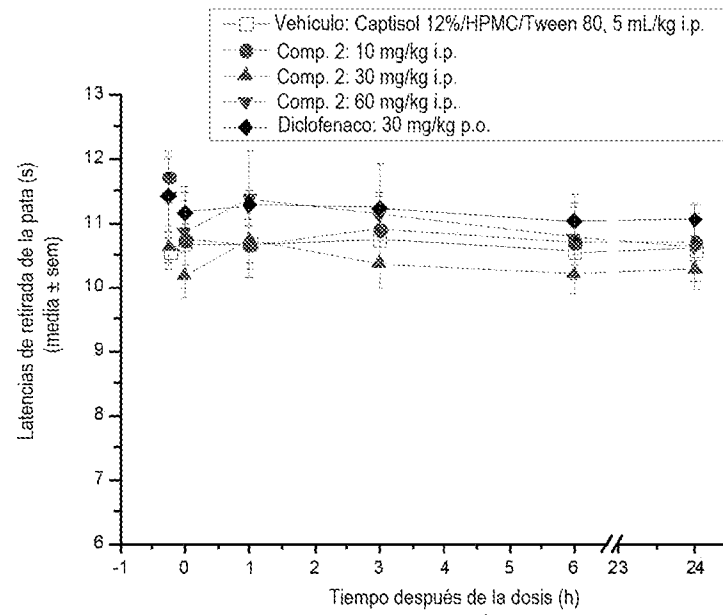


Figura 12c

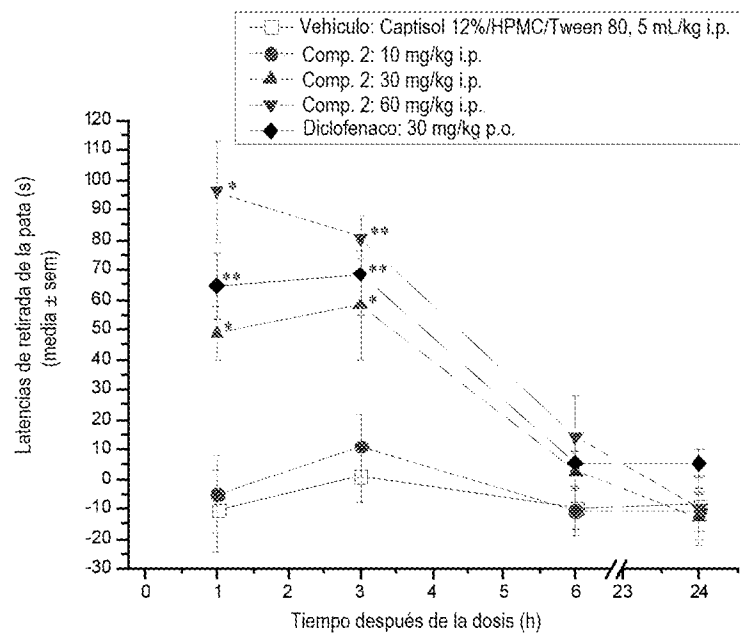


Figura 13a

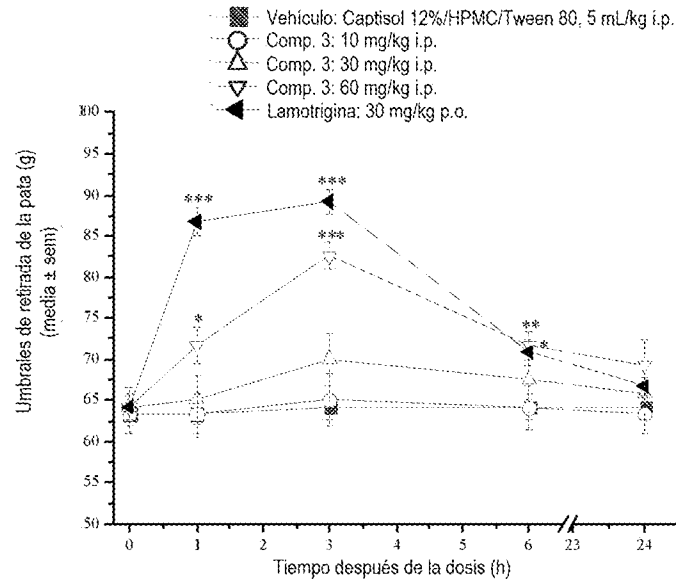


Figura 13b

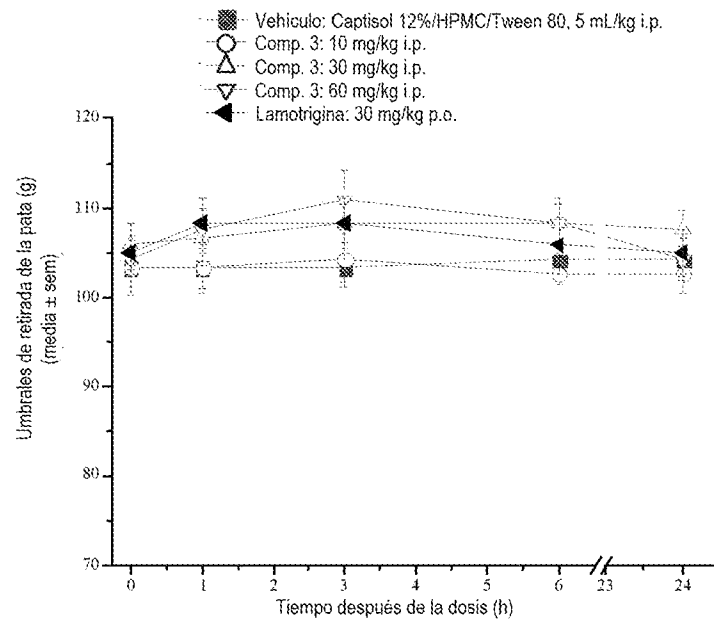


Figura 13c

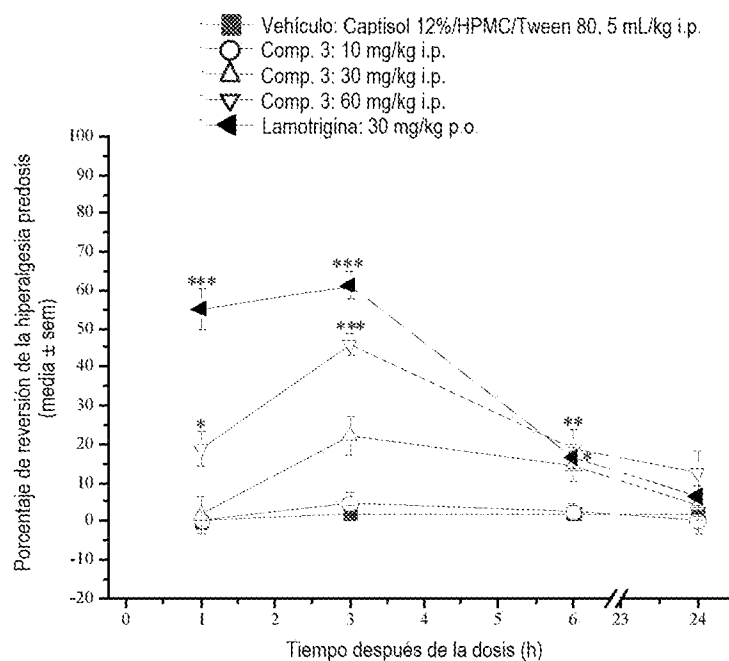


Figura 14a

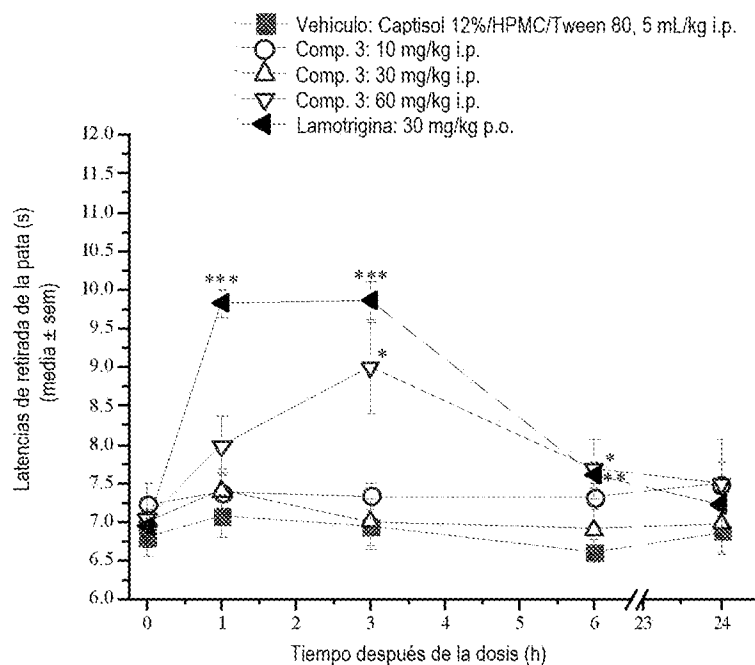


Figura 14b

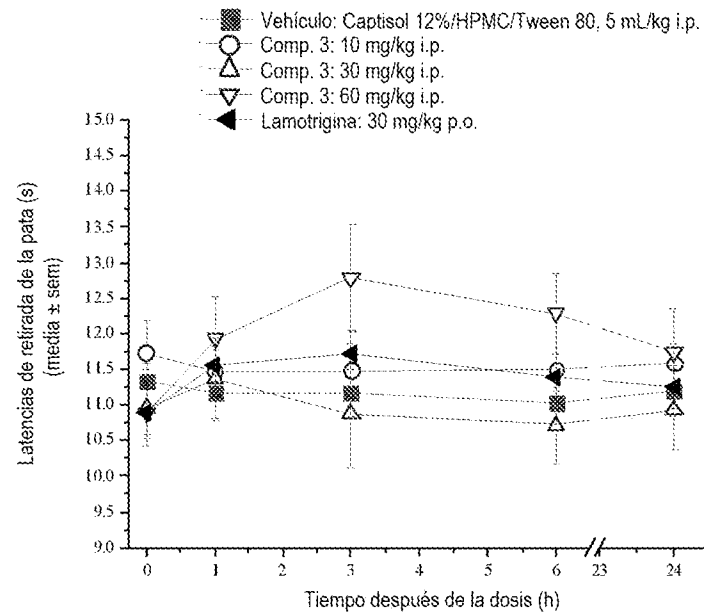


Figura 14c

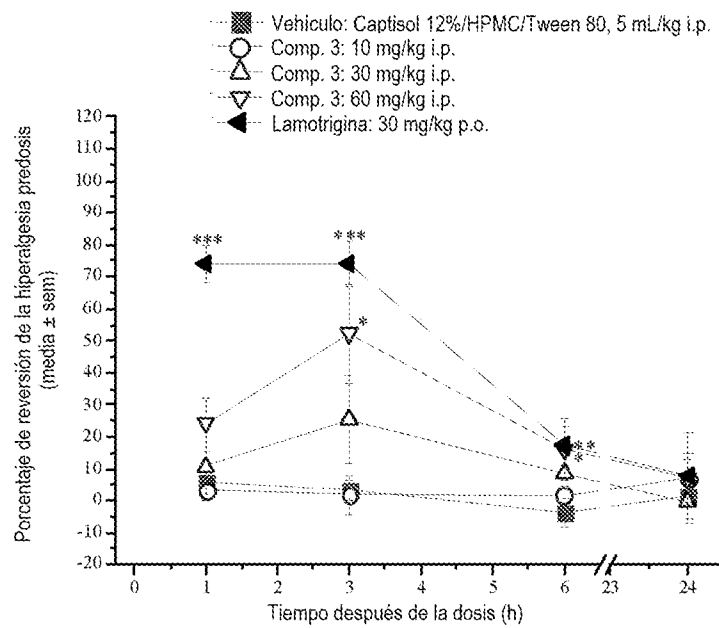




Figura 15a

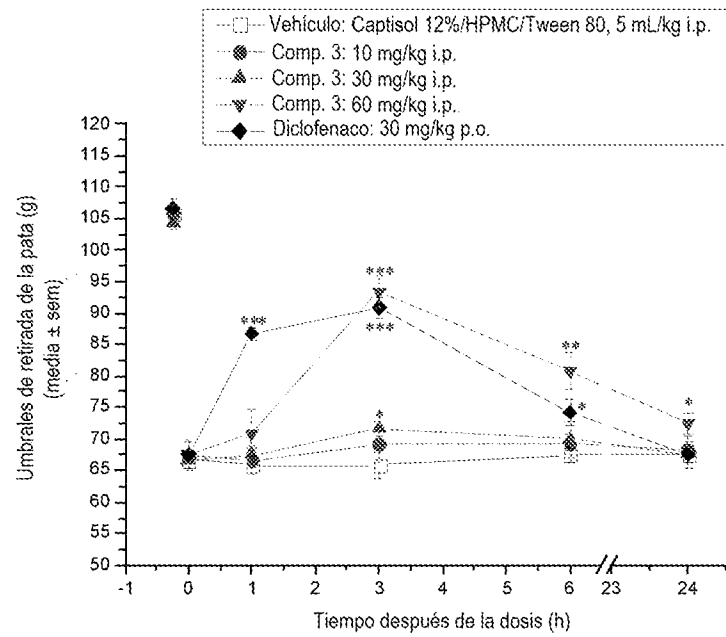


Figura 15b

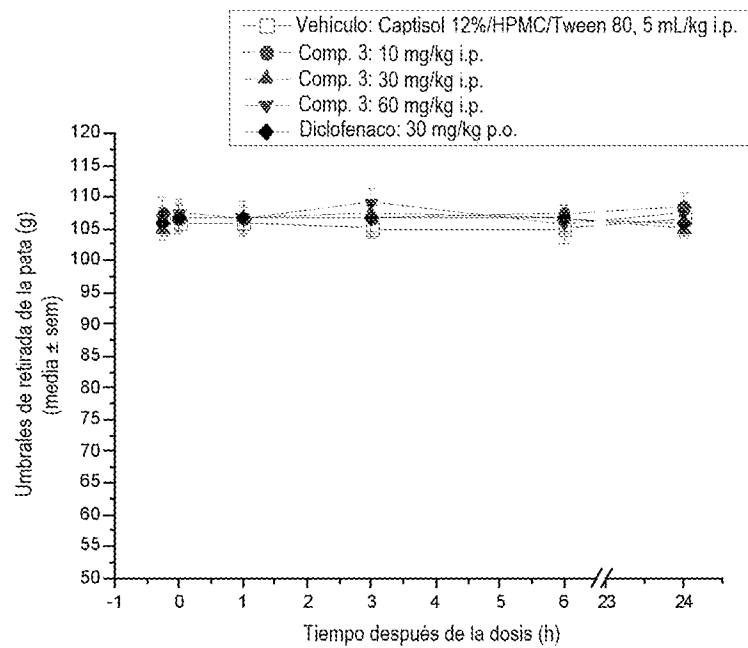


Figura 15c

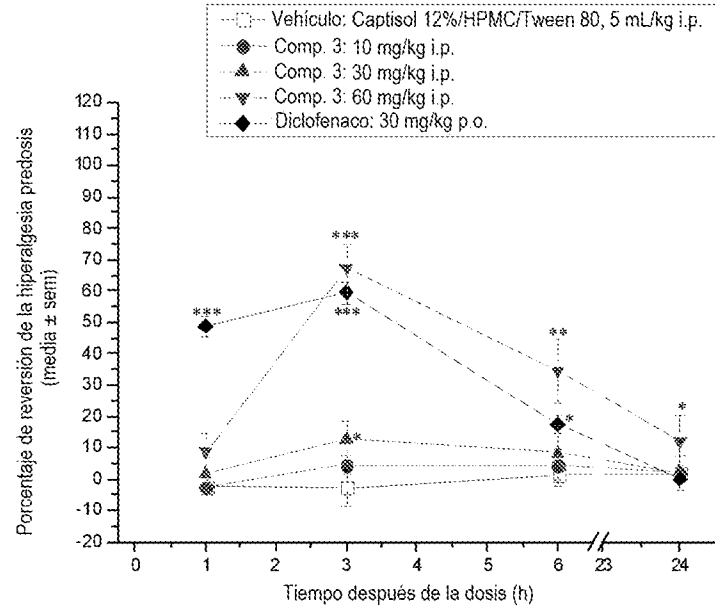


Figura 16a

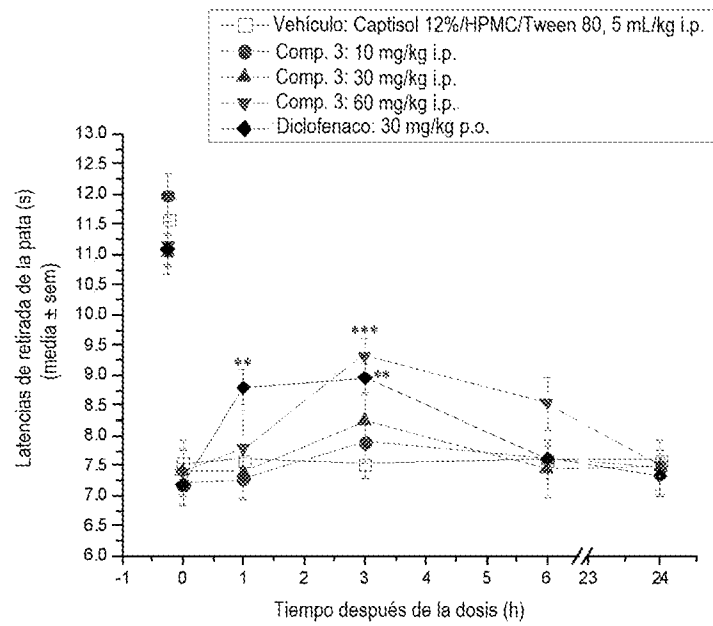


Figura 16b

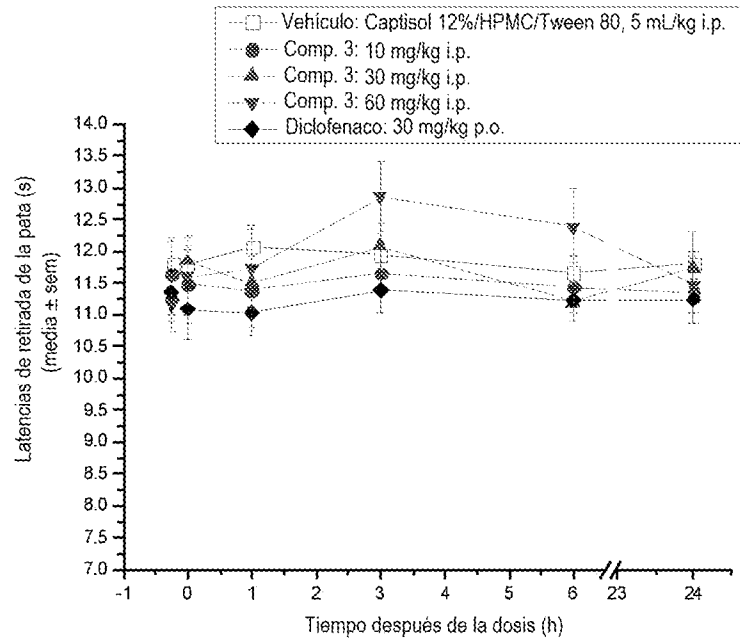


Figura 16c

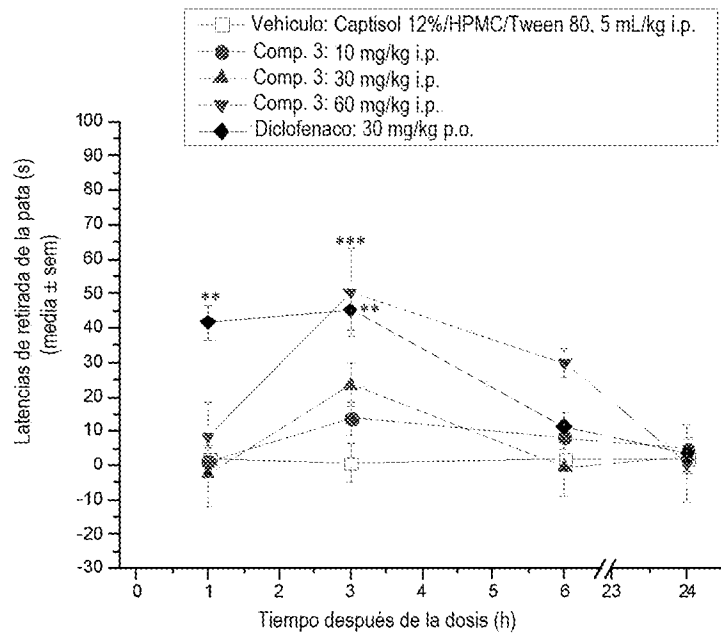


Figura 17a

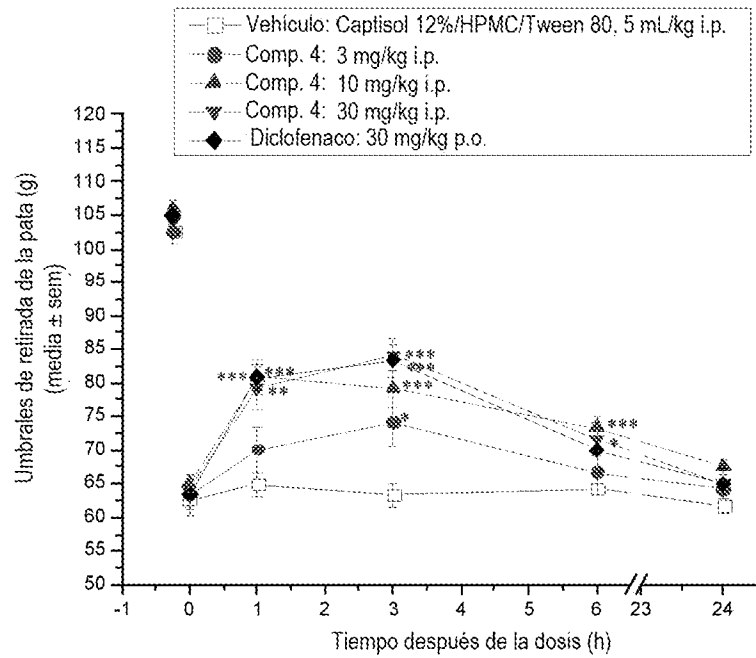


Figura 17b

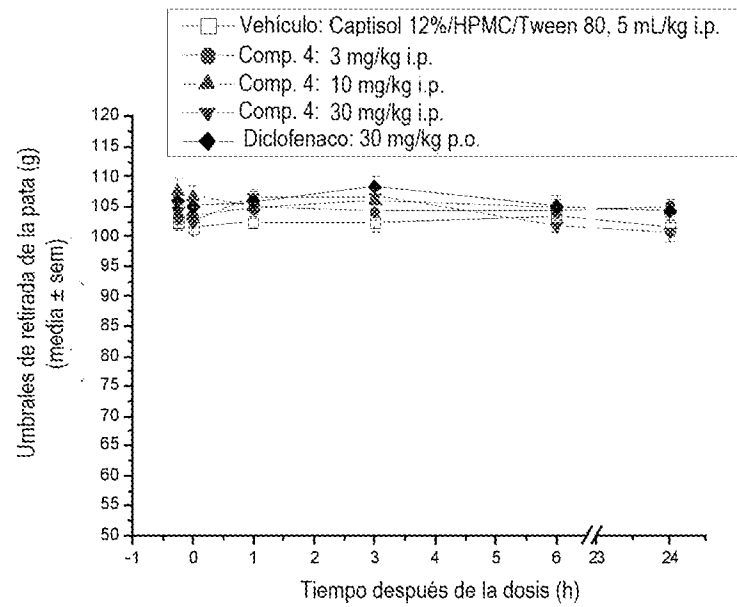


Figura 17c

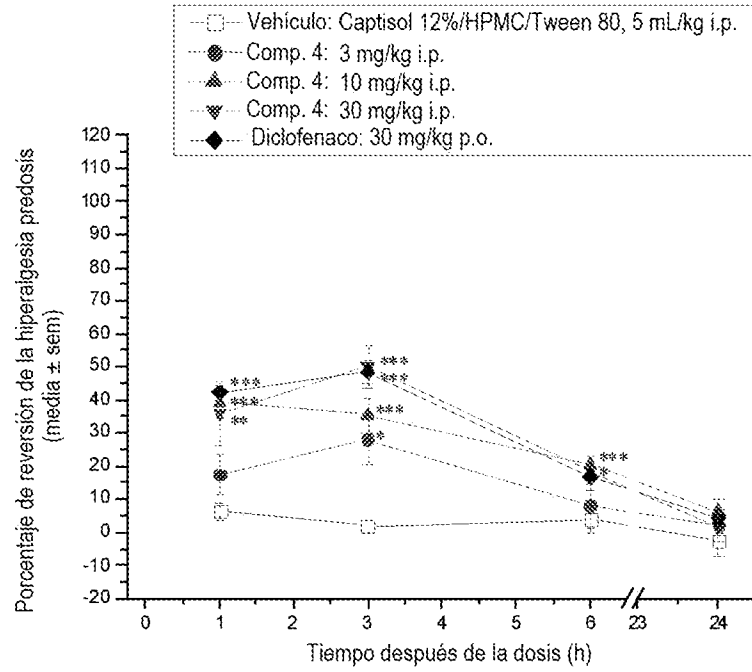


Figura 18a

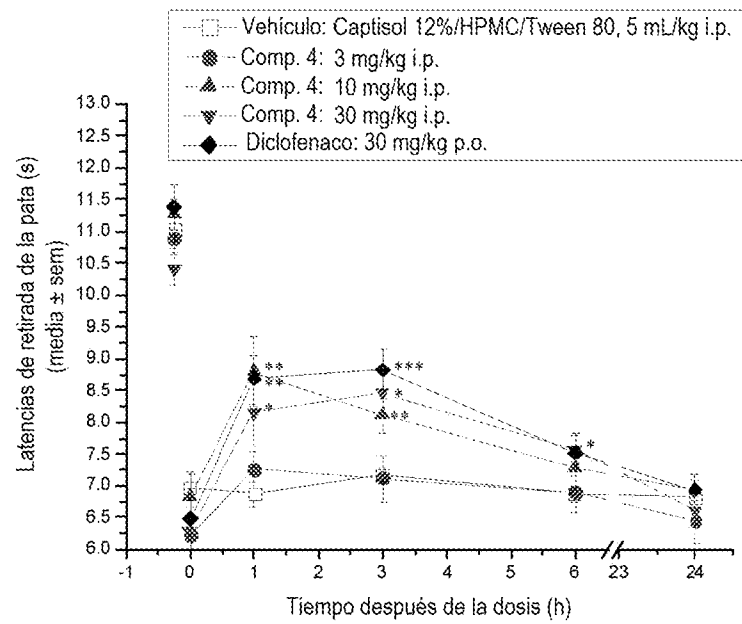


Figura 18b

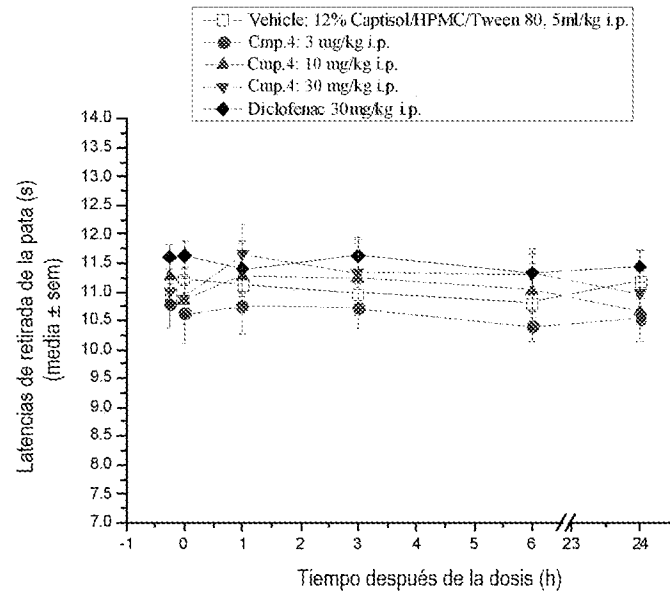


Figura 18c

