

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 377 172**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08848685 .7**

(96) Fecha de presentación: **12.11.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2220080**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

(54)

Título: **Derivados heterocíclicos como moduladores de canales iónicos**

(30)

Prioridad:
13.11.2007 US 987490 P

(73)

Titular/es:
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

(72)

Inventor/es:
**STAMOS, Dean;
MARTINBOROUGH, Esther;
NEUBERT, Timothy;
NUMA, Mehdi Michel, Djamel;
WHITNEY, Tara;
ZIMMERMANN, Nicole y
HAMPTON, Tara, Leanne**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

(74)

Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 172 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

Derivados heterocíclicos como moduladores de canales iónicos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de conformidad con 35 U.S.C. § 119 sobre la solicitud de patente provisional US No. 60/987.490, presentada el 13 de noviembre de 2007, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria, por referencia.

Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales iónicos. La invención proporciona también composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y los procedimientos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

15 Los canales de Na son fundamentales para la generación de potenciales de acción en todas las células excitables, tales como las neuronas y los miocitos. Desempeñan papeles clave en el tejido excitable, incluyendo el cerebro, los músculos lisos del tracto gastrointestinal, el músculo esquelético, el sistema nervioso periférico, la médula espinal y las vías respiratorias. De esta manera, desempeñan papeles clave en una diversidad de estados de enfermedad, tales como la epilepsia (véase, Moulard, B. y D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12 (1): 85-91), dolor (véase, Waxman, S.G., S.Dib-Hajj, et al. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci US A 96(14): 7635-9 y Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28), miotonía (véase, Meola, G. y V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 y Mankodi, A. y C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52), ataxia (véase, Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), esclerosis múltiple (véase, Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci U S A 97(21): 11598-602, y Renganathan, M., M. Gelderblom, et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42), intestino irritable (véase, Su, X., R. E. Wachtel, et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, y Laird, J. M., V. Souslova, et al. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6), incontinencia urinaria y dolor visceral (véase Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6), así como un conjunto de disfunciones psiquiátricas, tales como ansiedad y depresión (véase, Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73).

35 Los canales de Na dependientes de voltaje comprenden una familia de genes que comprende 9 subtipos diferentes (véase Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). Tres miembros de la familia de genes (NaV1.8, 1.9, 1.5) son resistentes al bloqueo por el conocido bloqueador TTX de canal de Na, lo que demuestra la especificidad del subtipo dentro de esta familia de genes. Un análisis mutacional ha identificado el glutamato 387 como un residuo crítico para unión a TTX (véase Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-6).

40 Tabla 1 (Abreviaturas: CNS = sistema nervioso central, PNS = sistema nervioso periférico, DRG = ganglio de la raíz dorsal, TG = ganglio trigémino):

Isoforma de Na	Tejido	TTX IC50	Indicaciones
NaV 1.1	CNS, PNS soma de neuronas	10 nM	Dolor, epilepsia, neurodegeneración
NaV 1.2	CNS, alto en axones	10 nM	Neurodegeneración, epilepsia
NaV 1.3	CNS, nervios embrionicos, lesionados	15 nM	Dolor

(Cont.)

NaV 1.4	Músculo esquelético	25 nM	Miotonía
NaV 1.5	Corazón	2 µM	Arritmia, QT largo
NaV 1.6	CNS generalizado, más abundante	6 nM	Dolor, trastornos del movimiento
NaV 1.7	PNS, DRG, terminales neuroendocrino	25 nM	Dolor, trastornos neuroendocrinos
NaV 1.8	PNS, pequeñas neuronas en DRG & TG	> 50 µM	Dolor
NaV 1.9	PNS, pequeñas neuronas en DRG & TG	1 µM	Dolor

- En general, los canales de sodio dependientes de voltaje (NaVs) son responsables de iniciar la carrera ascendente rápida de los potenciales de acción en el tejido excitible en el sistema nervioso, que transmiten las señales eléctricas que componen y codifican las sensaciones de dolor aberrante y normal. Los antagonistas de los canales de NaV pueden atenuar estas señales de dolor y son útiles para tratar una diversidad de condiciones de dolor, incluyendo, pero no limitándose a, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Se ha demostrado que los antagonistas de NaV conocidos, tales como TTX, lidocaína (véase, Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17) bupivacaína, fenitoína (véase, Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8), lamotrigina (véase, Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32 y Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8) y carbamazepina (véase. Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59(5 Suppl 2): S14-7), son útiles para atenuar el dolor en seres humanos y modelos animales.
- La hiperalgesia (sensibilidad extrema a algo doloroso) que se desarrolla en presencia de una inflamación o lesión tisular refleja, al menos en parte, un aumento en la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias de alto umbral que inervan el sitio de la lesión. La activación de los canales de sodio, sensibles al voltaje, es crítica para la generación y propagación de potenciales de acción neuronal. Hay un creciente cuerpo de evidencia que indica que la modulación de las corrientes de NaV es un mecanismo endógeno para controlar la excitabilidad neuronal (véase, Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). Varios canales de sodio, dependientes de voltaje, cinética y farmacológicamente distintos, se encuentran en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD). La corriente resistente a TTX es insensible a las concentraciones micromolares de tetrodotoxina, y muestra lentes cinéticas de activación e inactivación y un umbral de activación más despolarizado en comparación con otros canales de sodio dependientes de voltaje. Las corrientes de sodio resistentes a TTX son restringidas, principalmente, a una subpoblación de neuronas sensoriales con alta probabilidad de estar implicadas en la nocicepción. Específicamente, las corrientes de sodio resistentes a TTX son expresadas casi exclusivamente en neuronas que tienen un pequeño diámetro de cuerpo celular, y dan lugar a axones de conducción lenta, de diámetro pequeño, que son sensibles a capsaicina. Un gran cuerpo de evidencia experimental demuestra que los canales de sodio resistentes a TTX son expresados en fibras C y son importantes en la transmisión de información nociceptiva a la médula espinal.
- La administración intratecal de oligo-desoxinucleótidos antisentido dirigidos a una región única del canal de sodio resistente a TTX (NaV1.8) resultó en una reducción considerable de hiperalgesia inducida por PGE₂ (véase, Khasar, S. G., M. S. Gold, et al. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" Neurosci Lett 256(1): 17-20). Más recientemente, una línea de ratón knock-out, que carece de NaV1.8 funcional, fue generada por Wood y sus colegas. La mutación tiene un efecto analgésico en los ensayos de evaluación de la respuesta de un animal al agente inflamatorio carragenina (véase, Akopian, A. N., V. Souslova, et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" Nat Neurosci 2(6): 541-8). Además, se observó un déficit tanto en mecano- como en termo-recepción en estos animales. La analgesia mostrada por los mutantes Nav1.8 knockout es consistente con las observaciones acerca del papel de las corrientes resistentes a TTX en la nocicepción.
- Los experimentos de hibridación in situ, inmunohistoquímica, y electrofisiología in vitro han mostrado, todos ellos, que el canal de sodio NaV1.8 está localizado, de manera selectiva, a las neuronas sensoriales pequeñas del ganglio de la

raíz dorsal y el ganglio trigémino (véase, Akopian, A. N., L. Sivilotti, et al. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-62). El papel principal de estas neuronas es la detección y la transmisión de los estímulos nociceptivos. La evidencia inmunohistoquímica y antisentido soporta también un papel para NaV1.8 en el dolor neuropático (véase, Lai, J., M. S. Gold, et al. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxinresistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-52, and Lai, J., J. C. Hunter, et al. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin- resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 21-13). La proteína NaV1.8 es regulada al alza a lo largo de las fibras C ileas contiguas a la lesión del nervio. Un tratamiento antisentido previene la redistribución de NaV1.8 a lo largo del nervio y revierte el dolor neuropático. En su conjunto, los datos antisentido y gen knock-out apoyan un papel de NaV1.8 en la detección y la transmisión del dolor inflamatorio y neuropático.

En los estados de dolor neuropático, hay una remodelación de los subtipos y la distribución de los canales de Na. En el nervio lesionado, la expresión de NaV1.8 y NaV1.9 se reducen de manera importante mientras que la expresión de la subunidad NaV1.3, sensible a TTX, es regulada al alza 5-10 veces (véase, Dib-Hajj, SD, J. Fjell, et al. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain". *Pain* 83 (3): 591-600). El aumento de NaV1.3 en función del tiempo va paralelo a la aparición de alodinia en modelos animales después de una lesión nerviosa. La biofísica del canal NaV1.3 es distintiva en el sentido de que muestra un recebado muy rápido después de una inactivación después de un potencial de acción. Esto permite una alta tasa sostenida de disparos, tal como se observa frecuentemente en el nervio lesionado (véase, Cummins, T. R., F. Aglieco, et al. (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" *J Neurosci* 21(16): 5952-61)). NaV1.3 se expresa en los sistemas central y periférico del ser humano. NaV1.9 es similar a NaV1.8, ya que está localizado, selectivamente, en pequeñas neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal y el ganglio trigémino (véase, Fang, X., L. Djouhri, et al. (2002). "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons." *J Neurosci* 22(17): 7425-33). Tiene una baja tasa de inactivación y una dependencia de voltaje desplazada a la izquierda para la activación (véase, Dib-Hajj, S., J. A. Black, et al. (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" *Trends Neurosci* 25(5): 253-9). Estas dos propiedades biofísicas permiten a NaV1.9 desempeñar un papel importante en el establecimiento del potencial de membrana en reposo de las neuronas nociceptivas. El potencial de membrana en reposo de las células que expresan NaV1.9 está en el intervalo -55 a -50 mV, en comparación con -65 mV en la mayoría de otras neuronas periféricas y centrales. Esta despolarización persistente es debida, en gran parte, a la activación sostenida, de bajo nivel, de los canales de NaV1.9. Esta despolarización permite que las neuronas alcancen más fácilmente el umbral para los potenciales de disparo de acción en respuesta a estímulos nociceptivos. Los compuestos que bloquean el canal NaV1.9 pueden desempeñar un papel importante en el establecimiento del punto de consigna para la detección de estímulos dolorosos. En los estados de dolor crónico, los nervios y las terminaciones nerviosas pueden inflamarse y exhibir un disparo de potencial de acción de alta frecuencia con estimulación leve o incluso sin estimulación. Estas inflamaciones nerviosas patológicas se denominan neuromas y los principales canales de Na expresados en ellos son NaV1.8 y NaV1.7 (véase Kretschmer, T., L. T. Happel, et al. (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma evidence from immunocytochemistry" *Acta Neurochir (Wien)* 144(8): 803-10; descripción 810). NaV1.6 y NaV1.7 se expresan también en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y contribuyen a la pequeña componente sensible a TTX observada en estas células. Por lo tanto, NaV1.7, en particular, puede ser un objetivo potencial de dolor, además de su papel en la excitabilidad neuroendocrina (véase, Klugbauer, N., L. Lacinova, et al. (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxinsensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6): 1084-90).

NaV1.1 (véase Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, et al. (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4): 703-5) y NaV1.2 (véase, Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al. (2001) "A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v) 1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11): 6384-9) han sido relacionados con condiciones de epilepsia, incluyendo convulsiones febiles. Hay más de nueve mutaciones genéticas en NaV1.1 asociadas con las convulsiones febiles (véase, Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81).

Se han desarrollado y usado antagonistas de Nav1.5 para tratar las arritmias cardíacas. Un defecto genético en Nav1.5, que produce un componente no inactivador mayor que el actual, ha sido relacionado con QT largo en el ser humano y se ha usado la mexilitina anestésica local disponible para tratar esta afección (véase Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* 99(7): 1714-20).

En la actualidad, se usan o se están ensayando varios bloqueadores de canal de Na en el entorno clínico para tratar epilepsia (véase, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91); dolor agudo (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3), crónico (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, y Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the

management of chronic pain" *Pharmacotherapy* 21(9): 1070-81), inflamatorio (véase, Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7645-9) y neuropático (véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201, y Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" *Acta Anaesthesiol Scand* 46(10): 1261-4); arrítmias cardíacas (véase . An, R. H., R. Bangalore, et al. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" *Circ Res* 79(1): 103-8, y Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* 99(7): 1714-20); neuroprotección (véase, Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" *Adv Pharmacol* 39: 47-98) y como anestésico (véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201)..

Se han desarrollado varios modelos animales con importancia clínica para el estudio de los moduladores de los canales de sodio para numerosas indicaciones diferentes de dolor. Por ejemplo, dolor crónico maligno, véase, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(3):382-3; dolor asociado al cáncer femoral (véase, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(3):382-3); dolor óseo crónico no maligno (véase, Ciocon, J. O. et al., *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42(6):593-6); artritis reumatoide (véase, Calvino, B. et al., *Behav Brain Res.* 1987; 24(1):11-29); osteoartritis (véase, Guzman, R. E., et al., *Toxicol Pathol.* 2003; 31 (6):619-24); estenosis espinal (véase, Takenobu, Y. et al., *J Neurosci Methods.* 2001; 104(2):191-8); dolor neuropático en parte baja de la espalda (véase, Hines, R., et al., *Pain Med.* 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., *J Neurosci Methods.* 2004; 137 (2):283-9; dolor neuropático en parte baja de la espalda (véase, Hines, R., et al., *Pain Med.* 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., *J Neurosci Methods.* 2004; 137(2):283-9); síndrome de dolor miofacial (véase, Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002; 16(1):99-104; Sluka KA et al., *Muscle Nerve.* 2001; 24(1):37-46); fibromialgia (véase, Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res.* 1995;15(3):115-9); dolor en articulación temporomandibular (véase, Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res.* 1999; 67(1):87-97); dolor visceral crónico, incluyendo dolor abdominal (véase, Al-Chaer, E. D., et al., *Gastroenterology.* 2000; 119(5): 1276-85); dolor pélvico/perineal (véase, Wesselmann et al., *Neurosci Lett.* 1998; 246(2):73-6); pancreático (véase, Vera-Portocarrero, L. B., et al., *Anesthesiology.* 2003; 98(2):474-84); dolor IBS (véase, Verne, G. N., et al., *Pain.* 2003; 105(1-2): 223-30; La JH et al., *World Gastroenterol.* 2003; 9(12):2791-5); cefalea crónico (véase, Willimas & Stark, *Cephalalgia.* 2003; 23(10):963-71); migraña (véase, Yamamura, H., et al., *J Neurophysiol.* 1999; 81(2):479-93); cefalea tensional, incluyendo, cefaleas en racimos (véase, Costa, A., et al., *Cephalalgia.* 2000; 20(2):85-91); color neuropático crónico, incluyendo neuralgia post-herpética (véase, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, *Pain* 50: 355); neuropatía diabética (véase, Beidoun A et al., *Clin J Pain.* 2004; 20(3):174-8; Courteix, C., et al., *Pain.* 1993; 53(1): 81-8); neuropatía asociada a VIH (véase, Portegies & Rosenberg, *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(15):731-5; Joseph EK et al., *Pain.* 2004; 107(1-2):147-58; Oh, S. B., et al., *J Neurosci.* 2001; 21(14):5027-35); neuralgia trigeminal (véase, Sato, J., et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97(1):18-22; Imamura Y et al., *Exp Brain Res.* 1997; 116(1):97-103); Charcot-Marie Tooth neuropathy (véase, Sereda, M., et al., *Neuron.* 1996; 16(5):1049-60); neuropatías sensoriales hereditarias (véase, Lee, M. J., et al., *Hum Mol Genet.* 2003; 12(15):1917-25); peripheral nerve injury (véase, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, *Pain* 50:355; Bennett & Xie, 1988, *Pain* 33:87; Decostered, 1.&Woolf, C. J., 2000, *Pain* 87:149; Shir, Y.&Seltzer, Z. 1990; *Neurosci Lett* 115:62); neuronas dolorosas (véase, Nahabedian & Johnson, *Ann Plast Surg.* 2001; 46(1):15-22; Devor & Raber, *Behav Neural Biol.* 1983; 37(2):276-83); descargas extópicas proximales y distales (véase, Liu, X. et al., *Brain Res.* 2001; 900(1):119-27); radiculopathy (véase, Devers & Galer, (véase, *Clin J Pain.* 2000; 16(3):205-8; Hayashi N et al., *Spine.* 1998; 23(8):877-85); dolor neuropático inducido por quimioterapia (véase, Aley, K. O., et al., *Neuroscience.* 1996; 73(1):259-65); dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía (véase, Devers & Galer, *Clin J Pain.* 2000; 16(3):205-8); central pain (Cahana, A., et al., *Anesth Analg.* 2004; 98(6): 1581-4), dolor por lesión en médula espinal (véase, Hains, B. C., et al., *Exp Neurol.* 2000; 164(2):426-37); dolor post-aplopija; dolor talámico (véase, LaBuda, C. J., et al., *Neurosci Lett.* 2000; 290(1):79-83); síndrome de dolor regional complejo (véase, Wallace, M. S., et al., *Anesthesiology.* 2000; 92(1):75-83; Xantos D et al., *J Pain.* 2004; 5(3 Suppl 2):S1); dolor de miembro fantasma (véase, Weber, W. E., *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(17):813-7; Levitt & Heyback, *Pain.* 1981; 10(1):67-73); dolor no tratable (véase, Yokoyama, M., et al., *Can J Anaesth.* 2002; 49(8):810-3); dolor agudo, dolor post-operatorio agudo (véase, Koppert, W., et al., *Anesth Analg.* 2004; 98(4):1050-5; Brennan, T. J., et al., *Pain.* 1996; 64(3):493-501); dolor musculoesquelético agudo; dolor articular (véase, Gotoh, S., et al., *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(11):817-22); dolor mecánico en parte baja de la espalda (véase, Kehl, L. J., et al., *Pain.* 2000; 85(3):333-43); dolor de cuello; tendonitis; dolor por lesión/ejercicio (véase, Sesay, M., et al., *Can J Anaesth.* 2002; 49(2):137-43); dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colitis; obstrucción intestinal; hernias; etc., (véase, Giambernardino, M. A., et al., *Pain.* 1995; 61(3):459-69); dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco (véase, Vergona, R. A., et al., *Life Sci.* 1984; 35(18):1877-84); dolor pélvico, dolor de cólico renal, dolor obstétrico agudo, incluyendo dolor por parto (véase, Segal, S., et al., *Anesth Analg.* 1998; 87(4):864-9); dolor por incisión de cesárea; dolor inflamatorio agudo, por quemadura y trauma; dolor agudo intermitente, incluyendo endometriosis (véase, Cason, A. M., et al., *Horm Behav.* 2003; 44(2): 123-31); dolor agudo por herpes zoster; anemia de célula falciforme; pancreatitis aguda (véase, Toma, H; *Gastroenterology.* 2000; 119 (5):1373-81); dolor episódico; dolor orofacial, incluyendo dolor de sinusitis, dolor dental (véase, Nusstein, J., et al., *J Endod.* 1998; 24(7):487-91; Chidiac, J. J., et al., *Eur J Pain.* 2002;

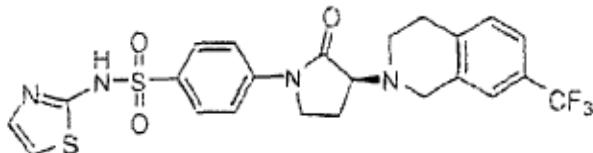
6(1):55-67); dolor de esclerosis múltiple (MS) (véase, Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999; 162(2):162-8); dolor en depresión (véase, Greene B, Curr Med Res Opin. 2003; 19(4): 272-7); dolor de la lepra, dolor de la enfermedad de Behcet, adiposis dolorosa (véase, Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24 (3):240-1); dolor plebitico; dolor Guillain-Barre; piernas dolorosas y pies inquietos; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia (véase, Legroux-Crespel, E., et al., Ann Dermatol Venereol. 2003; 130(4):429-33); dolor por enfermedad de Fabry (véase, Germain, D. P., J Soc Biol. 2002;196(2):183-90); enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria (véase, Berggren, T., et al., J Urol. 1993; 150(5 Pt 1):1540-3); hiperactividad de vejiga (véase, Chuang, Y. C., et al., Urology. 2003; 61(3): 664-70); síndrome de vejiga dolorosa (véase, Yoshimura, N., et al., J Neurosci. 2001; 21(21):8690-6); cistitis intersticial (IC) (véase, Giannakopoulos& Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4):337-9; Boucher, M., et al., J Urol. 2000; 164(1):203-8); y prostatitis (véase, Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4):347-9; Keith, I. M., et al., J Urol. 2001; 166 (1):323-8).

El documento WO 2007/075895 A2 describe derivados heterocíclicos de una fórmula general I (según se define en el documento) que son útiles como inhibidores de los canales iónicos, en particular, canales de sodio dependientes de voltaje. El documento describe, además, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden derivados heterocíclicos y procedimientos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, o trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión.

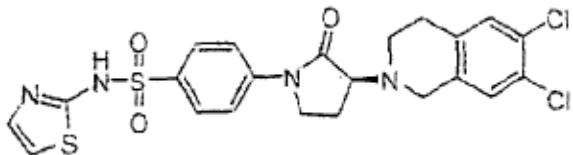
Desafortunadamente, tal como se ha descrito anteriormente, la eficacia de los bloqueadores de canal de sodio, usados en la actualidad, para los estados de enfermedad descritos anteriormente, han estado limitados, en un alto grado, por una serie de efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversas alteraciones del SNC, tales como visión borrosa, mareos, náuseas y sedación, así como fallo cardíaco y arritmias cardíacas, potencialmente más amenazadoras para la vida. Consiguientemente, existe una necesidad de desarrollar antagonistas adicionales de los canales de Na, preferentemente aquellos con mayor potencia y menos efectos secundarios.

Resumen de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje. Estos compuestos son seleccionados de entre



y



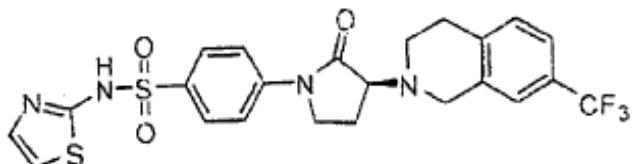
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la severidad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral , dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cefalea o de cuello, dolor severo o no tratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor postoperatorio o dolor de cáncer.

Descripción detallada de la invención

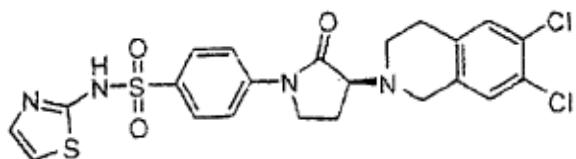
En una realización, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de entre

5



y

10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed, Ed.: Smith, M.B. y March., J., John Wiley & Sons, New York: 2001, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria, por referencia.

20

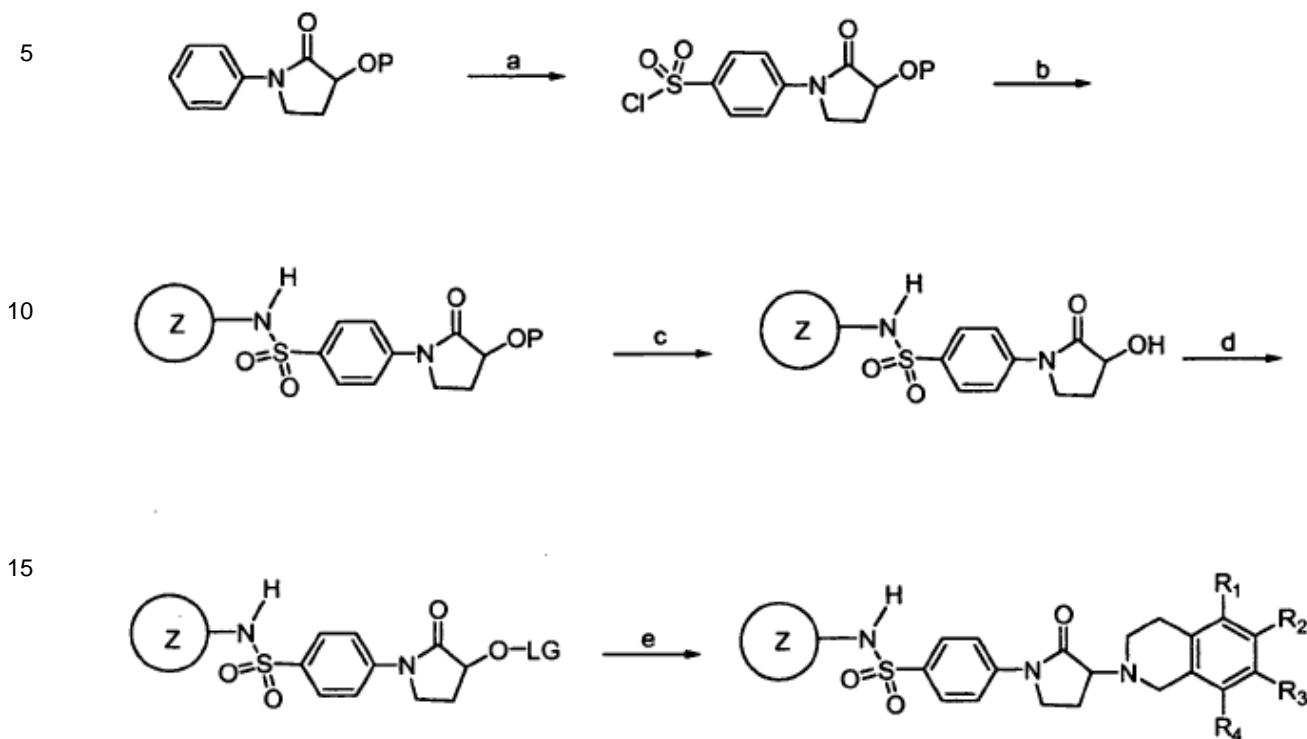
Tabla 2.

1	2

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados fácilmente usando procedimientos conocidos en la técnica. En los **Esquemas 1 a 6**, a continuación, se ilustran procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención.

25

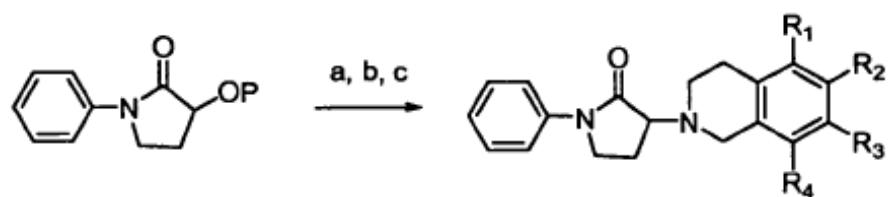
Esquema general 1



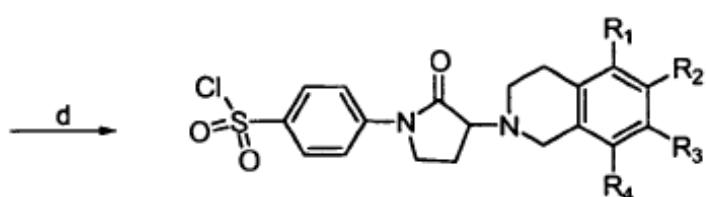
30 base.

Esquema general 2

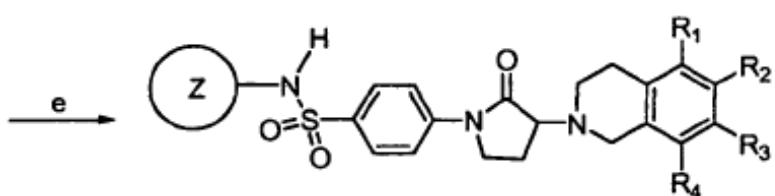
5



10



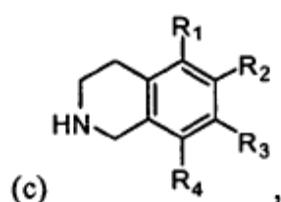
15



20

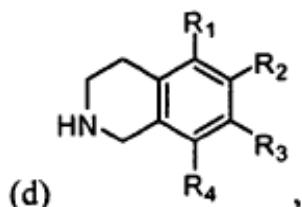
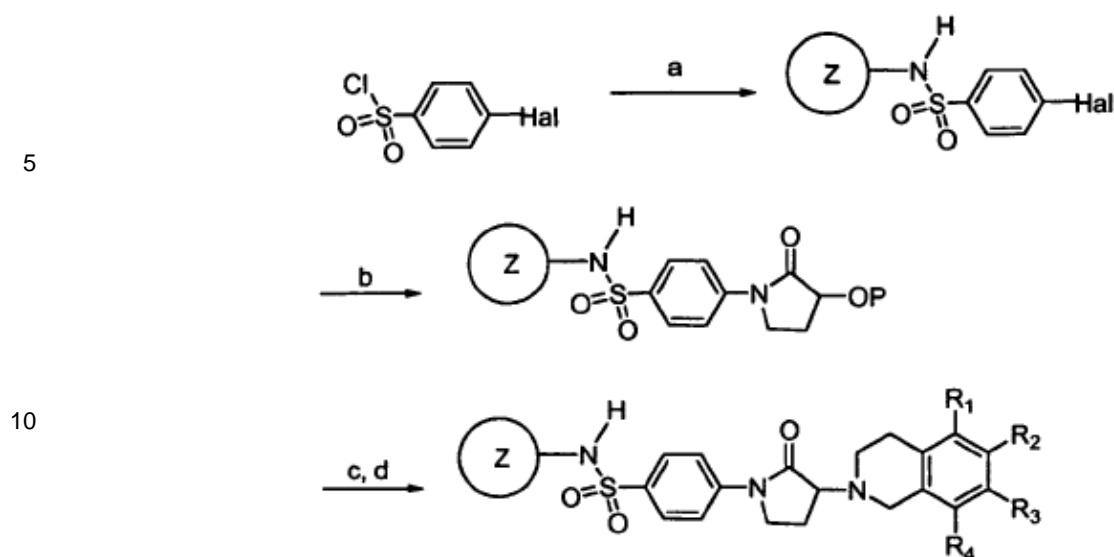
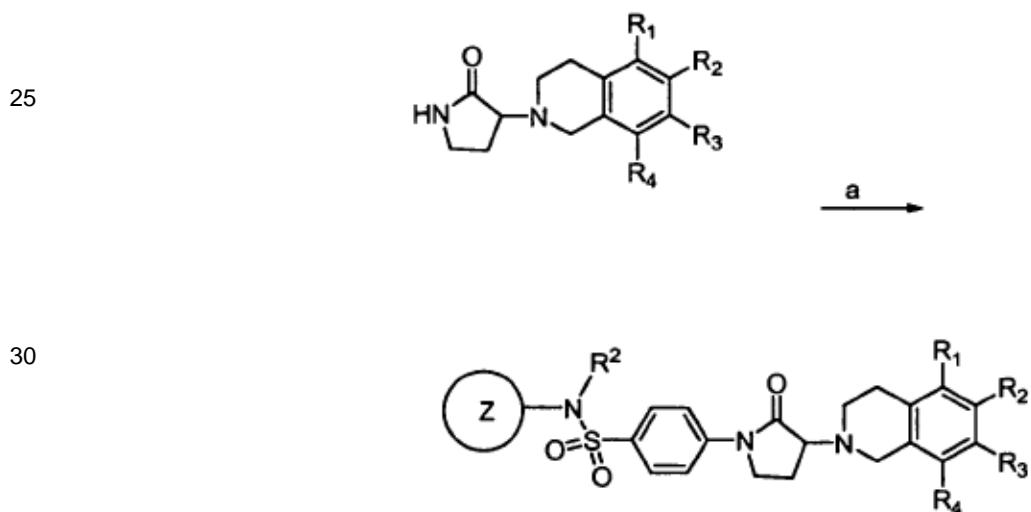
P = H o PG, PG = grupo protector (a) si P = PG, entonces desprotección; (b) adición de LG,

25



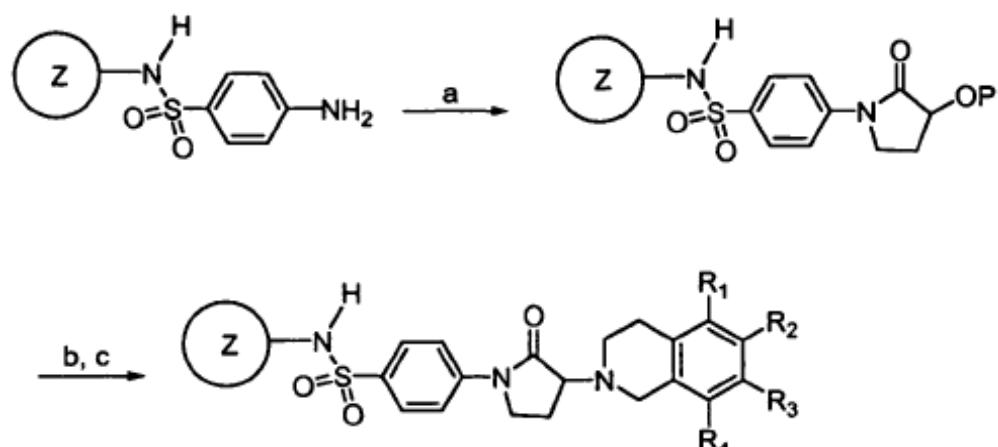
30

base; (d) ClSO₃H; (e) ZNH₂, base.

Esquema general 3**Esquema general 4**

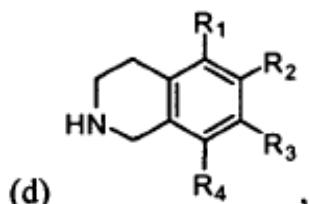
Esquema general 5

5



P = H o PG, PG = grupo protector; (a) ciclización o condensación; (b) Si P = PG, entonces desprotección; adición de LG;

15

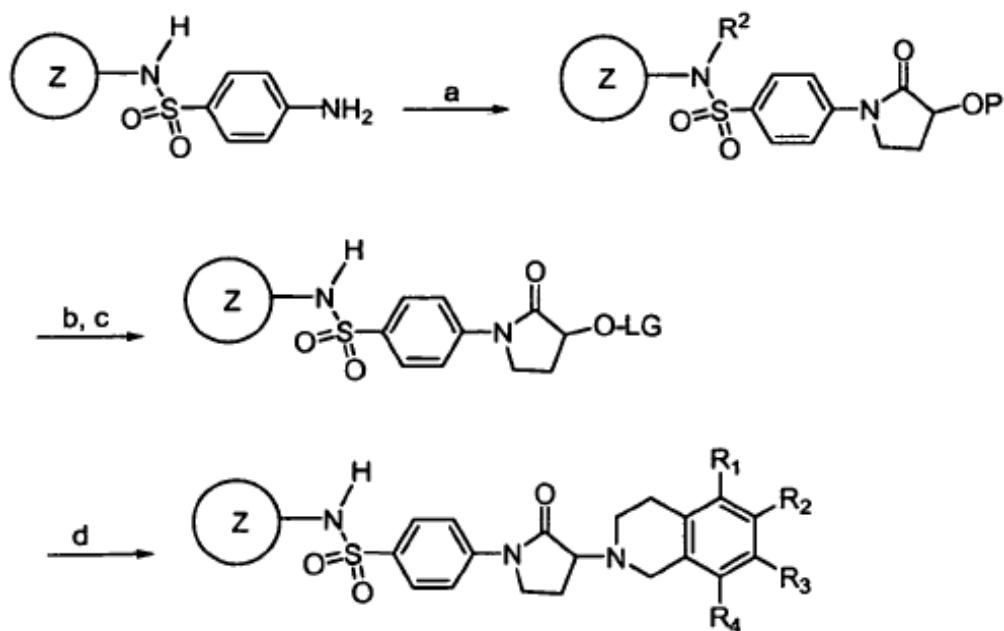


base.

20

Esquema general 6

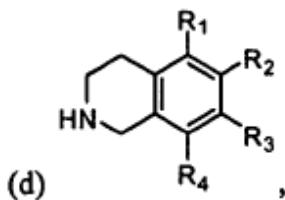
25



35 P = H o PG, PG = grupo protector; LG = grupo saliente (a) ciclización o condensación; (b) si P = PG, entonces desprotección;

(c) adición de LG grupo saliente;

5



base.

Usos, formulación y administración

10 Composiciones farmacéuticamente aceptables

Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales de iones de sodio dependientes de voltaje, y, de esta manera, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones, incluyendo pero sin limitarse a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable e incontinencia. Consiguientemente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en la que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria y, opcionalmente, comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se apreciará también que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un sujeto que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto, tal como se describe en la presente memoria, o un metabolito o residuo del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, según el buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores, sin toxicidad, irritación, reacción alérgica, etc., y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o una sal de éster de un compuesto de la presente invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o un residuo del mismo. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de los canales de iones de sodio dependientes de voltaje.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen, en detalle, sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporada a la presente memoria, por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido malélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, diaguconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroxoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato,

pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pícrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, etc. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalino-térreos, amonio y N⁺ (alquilo C₁₋₄). La presente invención prevé también la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en la presente memoria. Puede obtenerse agua o productos dispersables o solubles en aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, etc. Las sales adicionales, farmacéuticamente aceptables, incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario, y amina, formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se usa en la presente memoria, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes u otro vehículo líquido, ayudas a la dispersión o suspensión, agentes tensoactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, etc., según sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada.

Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto cuando cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable, o si no, interactuando en una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se prevé que su uso esté incluido en el alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sóblico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietilenopolioxietileno, grasa de la lana, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina ; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes también en la composición, según el criterio del formulador.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En todavía otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o la reducción de la severidad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática , dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o no tratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor postoperatorio o dolor de cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de tratamiento o disminución de la severidad de un accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o la disminución de la severidad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones diferentes, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o la disminución de la severidad del dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cefalea o dolor de cuello, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita. En todavía otras realizaciones, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o la disminución de la severidad de dolor severo o no tratable, dolor agudo, dolor

postoperatorio, dolor de espalda, dolor por cáncer o tinnitus, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o disminución de la severidad del dolor de cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno, artritis reumatoide, osteoartritis, estenosis espinal, dolor neuropático de parte baja de la espalda, síndrome de dolor miofascial; fibromialgia, dolor de articulación temporomandibular, dolor visceral crónico, incluyendo dolor abdominal, pancreático, dolor IBS, cefalea agudo y crónico, migraña, cefalea tensional, incluyendo cefaleas en racimo, dolor neuropático crónico y agudo, incluyendo neuralgia posherpética, neuropatía diabética , neuropatía asociada con VIH, neuralgia del trigémino, neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias, lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía, dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor neuropático inducido por radioterapia, dolor post-mastectomía; dolor central, dolor por lesión de médula espinal, dolor post-accidente cerebrovascular, dolor talámico, síndrome de dolor regional complejo, dolor del miembro fantasma, dolor no tratable, dolor agudo, dolor post-operatorio agudo, dolor musculoesquelético agudo, dolor en las articulaciones, dolor mecánico lumbar, dolor de cuello, tendinitis, dolor por lesión/ejercicio, dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal, 5 pielonefritis, apendicitis, colecistitis, obstrucción intestinal, hernias, etc., dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco, dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, incluyendo, dolor por parto, dolor por incisión por cesárea, dolor inflamatorio agudo, dolor por quemadura y traumatismo, dolor intermitente agudo, incluyendo endometriosis, dolor agudo por herpes zoster, anemia de células falciformes, pancreatitis aguda, dolor episódico, dolor orofacial incluyendo dolor por sinusitis, dolor dental, dolor de esclerosis múltiple (MS), dolor en la depresión, dolor de la lepra, dolor de enfermedad de Behçet, adiposis dolorosa, dolor flebítico, dolor de síndrome de Guillain-Barre, piernas dolorosas y pies con movimiento, síndrome de Haglund, dolor de eritromelalgia, dolor de enfermedad de Fabry, enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria, hiperactividad de vejiga, síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI), o prostatitis, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II, dolor inducido por angina, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad efectiva" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad efectiva para el tratamiento o la disminución de la severidad de uno o más de entre dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña , cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, 10 trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o no tratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor postoperatorio, dolor de cáncer o tinnitus.

Los compuestos y composiciones, según el procedimiento de la presente invención, pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para el tratamiento o la disminución de la severidad de uno o más de entre dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, 15 trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o no tratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor postoperatorio, dolor de cáncer o tinnitus. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad, y la condición general del sujeto, la severidad de la infección, el agente particular, su modo de administración, etc. Los compuestos de la invención son formulados, preferentemente, en forma de unidad de dosificación para facilitar la 20 administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de unidad de dosificación", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del ámbito del buen criterio médico. El nivel específico de dosis efectiva para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno bajo 25 tratamiento y la severidad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "sujeto", tal como se usa en la presente memoria, significa un animal, preferentemente un mamífero y, más preferentemente, un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administradas a seres humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (por ejemplo, mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección bajo tratamiento. En ciertas realizaciones, los

compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente o parenteralmente en niveles de dosificación de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg y, preferentemente, de 1 mg/kg a 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, de oliva, de ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicos y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

10 15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables, acuosas u oleaginosas, puede ser formuladas según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un solvente o diluyente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los solventes y vehículos aceptables que pueden ser empleados se incluyen agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio solvente o de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

20 25 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriano, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril previamente al uso.

30 35 Con el propósito de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, frecuentemente es deseable retardar la absorción del compuesto de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con baja solubilidad en agua. Entonces, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectable se realizan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-polidílgicólica. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y polí(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable se preparan también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

40 45 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, los cuales son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

50 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo es mezclado con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcicio y/o a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar carbonato de calcio, almidón de tapioca o patata, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes de retardo de solución, tales como parafina, f) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicos sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tampón.

55 Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleados como cargas en cápsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicos de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y pueden ser también de una composición que libera solo el ingrediente activo o los ingredientes activos o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de

composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como cargas en cápsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicos de alto peso molecular y similares.

5 Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes, tal como se ha descrito anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otras ayudas a la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere solo el ingrediente activo o los ingredientes activos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación son preparadas disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. Pueden usarse también mejoradores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede ser controlada proporcionando una membrana que controla la tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Tal como se ha descrito, en general, anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de canales de iones de sodio dependientes de voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de uno o más de entre NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 y, de esta manera, sin querer verse limitado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o la disminución de la severidad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o la hiperactividad de uno o más de entre NAV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 está implicada en una enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o la hiperactividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 están implicadas en una enfermedad, afección o trastorno particular, también puede hacerse referencia a la enfermedad, afección o trastorno como una "enfermedad, afección o trastorno mediado por NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9". Consiguentemente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o la disminución de la severidad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o la hiperactividad de uno o más de entre NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 están implicadas en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NAV1.9 puede ser ensayada según los procedimientos descritos, en general, en los Ejemplos de la presente memoria, o según los procedimientos disponibles para las personas con conocimientos en la materia.

45 En ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la NaV1.3 y/o NaV1.1.

Se apreciará también que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser empleados en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados concurrentemente, antes de o después de uno o más procedimientos médicos o terapéuticos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tomará en consideración la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser administrado concurrentemente con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales, que son administrados normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o condición, son conocidos como "apropiados para la enfermedad o condición bajo tratamiento". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales

ejemplares incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opioides (indoles tales como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetina; naftilalcanonas, tales como Nabumetona; oxicamios, tales como Piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como Acetaminofeno; ácidos propiónicos, tales como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Naproxeno sódico, Oxaprozina; salicilatos, tales como Aspirina, trisalicilato colina y magnesio, Diflunisal; fenamatos, tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles, tales como Fenilbutazona), o agonistas opioides (narcóticos) (tales como Codeína, Fentanilo, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxicodona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina y Pentazocina). Además, pueden utilizarse enfoques de analgésicos, no fármacos, en conjunción con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse también enfoques anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurólisis de rutas del SNC), neuroestimuladores (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiáticos (fisioterapia, dispositivos ortóticos, diatermia), o psicológicos (procedimientos/hipnosis cognitivas, biorretroalimentación o procedimientos de comportamiento). Enfoques o agentes terapéuticos apropiados adicionales se describen, en general, en The Merck Manual, decimoséptima edición, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y el sitio web de la Food and Drug Administration, www.fda.gov, cuyos contenidos completos se incorporan a la presente memoria, por referencia.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en la presente memoria estará en el intervalo de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende el agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser incorporados también a las composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, prótesis endovascular y catéteres. Consiguientemente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención, tal como se ha descrito, en general, anteriormente, y en las clases y subclases en la presente memoria, y un portador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. En todavía otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención, tal como se ha descrito, en general, anteriormente, y en las clases y subclases en la presente memoria, y un portador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Los revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes US Nos. 6.099.562, 5.886.026 y 5.304.121. Típicamente, los revestimientos son materiales poliméricos biocompatibles, tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de vinilo etíleno y sus mezclas. Opcionalmente, los revestimientos pueden estar revestidos, adicionalmente, con una capa de acabado adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones, para impartir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de uno más de entre NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NAV1.9, en una muestra biológica o un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar al sujeto, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", tal como se usa en la presente memoria, incluye, sin limitación, cultivos de células o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

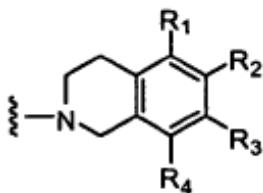
La inhibición de la actividad de uno o más de entre NAV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, Nav1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9, en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos que son conocidos por una persona con conocimientos en la materia. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los canales de iones de sodio en los fenómenos biológicos y patológicos, y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de iones de sodio.

Ejemplos

Procedimientos generales. Se obtuvieron espectros ^1H RMN (400 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz) como soluciones en deuterocloroformo (CDCl_3) o dimiel sulfóxido- D_6 (DMSO). Los espectros de masas (MS) fueron obtenidos usando un sistema Applied Biosystems API EX LC/MS, equipado con una columna Phenomenex 50 x 4,60 mm luna-5, C18. El sistema de elución de LC/MS era 10-99% de acetonitrilo en H_2O con 0,035% v/v de ácido trifluoroacético usando un gradiente lineal de 4,5 minutos y una tasa de flujo de 4,0 mL/minuto. Se realizó una cromatografía de gel de sílice usando gel de sílice-60 con una malla de tamaño de partícula 230-400. La piridina, diclorometano (CH_2Cl_2), tetrahidrofurano (THF), eran de botellas de Aldrich Sure-Seal, mantenidas bajo nitrógeno seco. Todas las reacciones fueron agitadas magnéticamente, a menos que se indique lo contrario. A menos que se especifique lo contrario, todas

las temperaturas hacen referencia a las temperaturas de reacción interna. En los procedimientos siguientes, Q representa

5



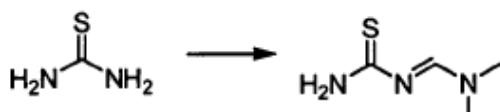
en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se ha definido anteriormente y se conocen, en general, como "amina". 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, usada en la preparación del compuesto 2, fue obtenida comercialmente a partir de PharmLab Product ListA o ASW MedChem Product List.

Síntesis de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina

Procedimiento A

(E)-N'-carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida

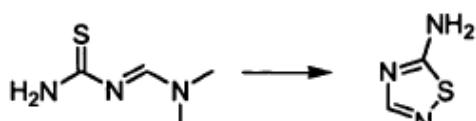
15



Bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmelanamina (174 mL, 150 g, 1,31 mol) fue añadida a una mezcla de tiourea (90,0 g, 1,2 mol) y MeOH (950 mL), y la reacción fue calentada a refljo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue agitada durante 19 h. A continuación, la reacción fue enfriada a 0°C y fue agitada durante 1 h. El precipitado formado fue filtrado y lavado con una mezcla 1:1 de MeOH y hexanos para obtener (E)-N'-carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida, como un sólido blanco (133 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 132,0; t_R = 0,37 min.

25

1,2,4-tiadiazol-5-ilamina



30

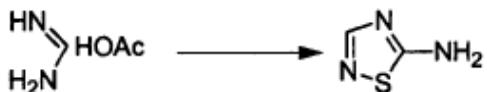
Una mezcla de (E)-N'-carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida (3,9 g, 30 mmol), ácido hidroxilamina-O-sulfónico (3,7 g, 33 mmol) y EtOH (100 mL) fue calentada a 80°C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió trietilamina y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 h. Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida, y el residuo fue recogido en una mezcla 9:1 de CH₂Cl₂: MeOH (10 mL) y fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener 1,2,4-tiadiazol-5-amina como un sólido blanco (1,4 g, 47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (s, 2H), 7,85 (s, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 102,1, t_R = 0,39 min.

35

Procedimiento B

1,2,4-tiadiazol-5-ilamina

40

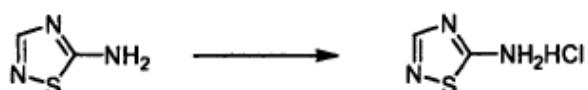


A una solución de formamidina (sal de HOAc, 500 g, 4,8 mol) en MeOH (1.500 mL) se añadió tiocianato de potasio

(465 g, 4,8 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una solución de metóxido de sodio (520 g, 9,6 mol) en MeOH (1.500 mL) a la solución resultante a 0°C y, a continuación, se añadió, gota a gota, bromo (250 mL, 4,8 mol) a la solución a -15°C. Después de agitar a -10°C durante 0,5 h, 0°C durante 0,5 h, y a temperatura ambiente durante 3 h, se retiró el MeOH bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en EtOAc, y el material insoluble fue filtrado. El filtrado fue vertido en una solución acuosa saturada de NaCl, y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y fue evaporada bajo presión reducida. La goma residual fue extraída con Et₂O para proporcionar el compuesto crudo [1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (221 g), que fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina

10

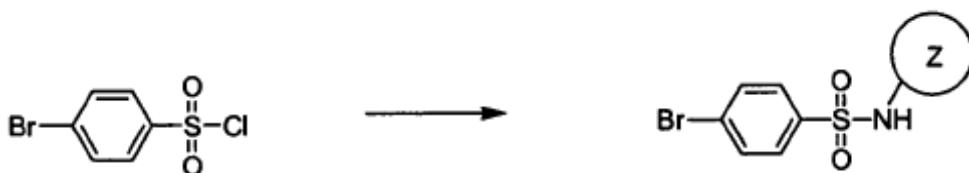


A una solución de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina (220 g, 2,19 mol) en MeOH (1.000 mL) se añadió una solución de HCl en MeOH (4 M, 1.000 mL). Después de la adición, la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El producto sólido fue recogido mediante filtración, fue lavado con MeOH, y fue secado para proporcionar clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-amina (137,7 g, 21% en dos etapas). ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8,02 (s, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 101,2.

Procedimiento General 1

20

Procedimiento A

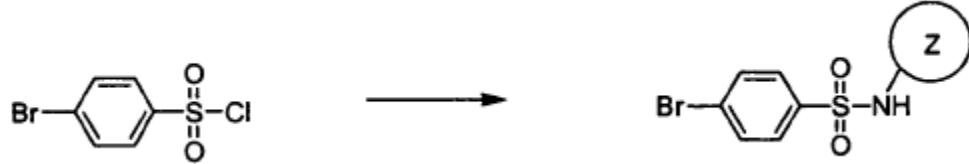


25

Una mezcla de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (1 equivalente), heterociclo amino (1 equivalente) y piridina (2,2-4,4 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂, proporcionó el producto deseado.

Procedimiento B

30



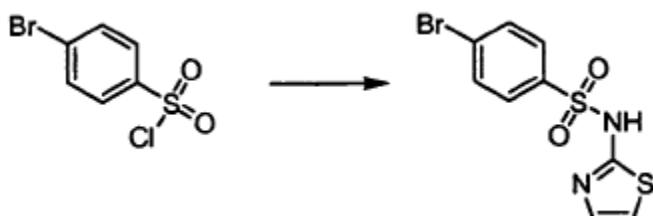
35

Una mezcla de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (1 equivalente, 1,1 mmol), heterociclo amino (1 equivalente, 1,1 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) (1 equivalente, 1 mmol) y acetonaítrilo (4,8 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice, usando MeOH en CH₂Cl₂, proporcionó los productos deseados.

40

4-bromo-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

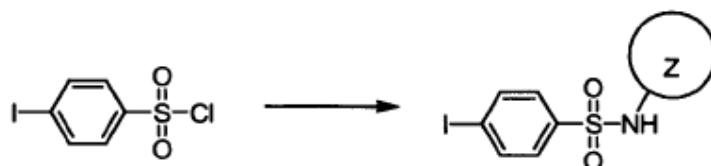
5



Sintetizado según el **Procedimiento general 1, Procedimiento A.** Rendimiento: 99%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77-7,71 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 319,0, $t_{\text{R}} = 3,22$ min.

Procedimiento General 2

15



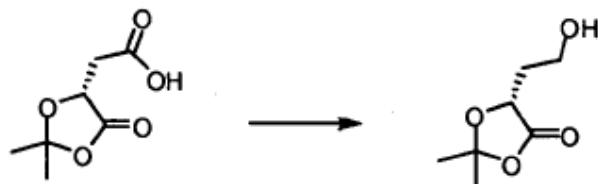
20

A una solución de agitación del aminoheterociclo (2,4 equivalentes, 2,4 mmol) y piridina (0,35 mL) bajo N₂, a 0°C, se añadió cloruro de pipsilo (1 equivalente, 1 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió CH₂Cl₂/MeOH-2/l. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH en CH₂Cl₂. El sólido fue triturado para proporcionar los productos deseados.

4-yodo-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida

25

A una solución de agitación de 2-aminotiazol (13,2 g, 132,2 mmol) y piridina (20 mL) bajo N₂ a 0°C, se añadió cloruro de pipsilo (20,0 g, 55,1 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió CH₂Cl₂/MeOH-2/l (100 mL). La mezcla fue filtrada y el filtrado fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando el 5% de MeOH en CH₂Cl₂. El sólido fue triturado con CH₂Cl₂ para obtener la sulfonamida deseada como un sólido blanco (8,4 g, 20,9 mmol, 38% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H).

Ruta 1**(R)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona**

40

A una solución de agitación de ácido (R)-(-)-dimetil-5-oxo-1,2-dioxolan-4-acético (15,8 g, 91 mmol) y THF (90 mL) a 0°C, bajo N₂, se añadió, gota a gota, complejo borano-THF (1,0 M en THF, 100 mL, 100 mmol) durante 60 minutos. La

mezcla fue agitada a 0°C durante 2,5 horas y, a continuación, se dejó calentar a 25°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla fue vertida en MeOH (150 mL) y la solución fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida a 25°C. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 30% de EtOAc en hexanos para obtener el alcohol deseado como un aceite claro (7,1 g, 44,6 mmol, rendimiento 49%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,61-4,51 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

5

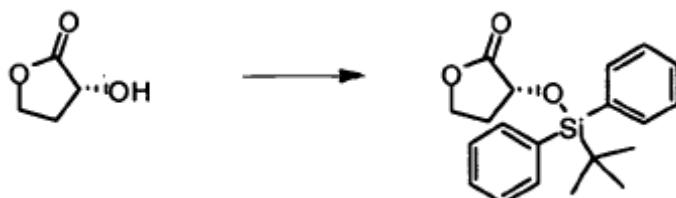
(R)-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona

Una solución de (R)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (33,0 g, 206 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (400 mg, 2,1 mmol) y benceno (300 mL) fue agitada a 25°C durante 3 horas. La solución fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida a 25°C. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 50% EtOAc en hexanos para proporcionar la lactona deseada como un aceite claro (18,0 g, 176 mmol, 85% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,57-4,52 (m, 1H), 4,44 (td, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H).

15

(R)-3-(tert-butildifenilsiloxi)dihidrofurano-2(3H)-ona

20



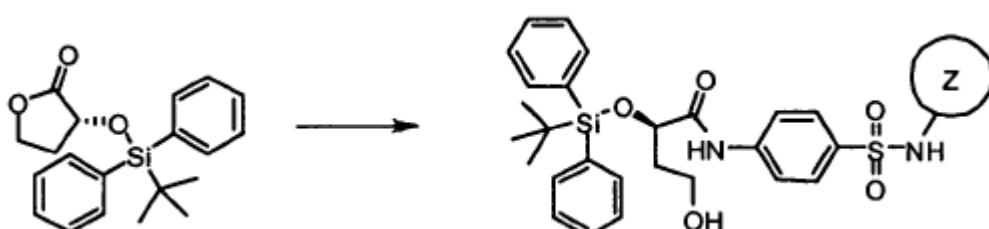
25

A una solución de agitación de (R)-3-hidroxidihidrofuran-2 (3H)-ona (41,0 g, 401 mmol), imidazol (61,4 g, 920 mmol) y CH₂Cl₂ (175 mL) a 0°C, bajo N₂, se añadió, gota a gota, cloruro de t-butildifenilsililo (129 mL, 138 g, 497 mmol) durante 30 minutos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (700 mL) y H₂O (100 mL). La parte orgánica fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 50% EtOAc en hexano, para proporcionar la lactona deseada como un sólido blanco (127 g, 373 mmol, 93% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84-7,82 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 6H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

30

Procedimiento General 3

35



40

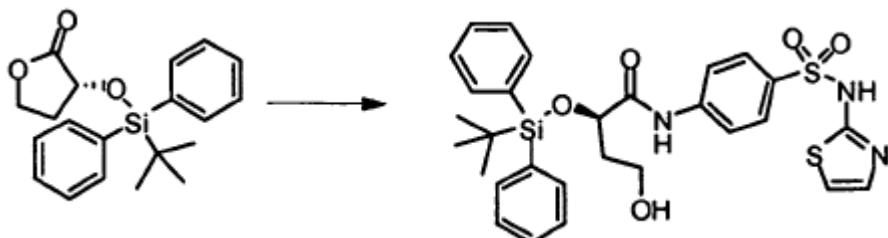
A una suspensión de agitación de la anilina (1,3 mmol) y CH₂Cl₂ (5,5 mL) bajo N₂, a 0°C, se añadió, gota a gota, trimetilaluminio (1,3 mmol) durante 20 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución fue enfriada a 0°C, seguido por una adición, gota a gota, de (R)-3-(tert-butildifenilsiloxi)dihidrofurano-2(3H)-ona (1 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) durante 30 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución fue enfriada a 0°C y una solución acuosa de 1,0 M HCl fue añadida, gota a gota, durante 1,5 horas. La parte orgánica fue lavada con 1,0 N HCl acuoso (2 x 1,0 mL) y fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando MeOH en CH₂Cl₂, para obtener la amida deseada.

45

como un sólido blanco.

(R)-2-(tert-butildifenilsiloxi)-4-hidroxi-N-(4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)butanamida

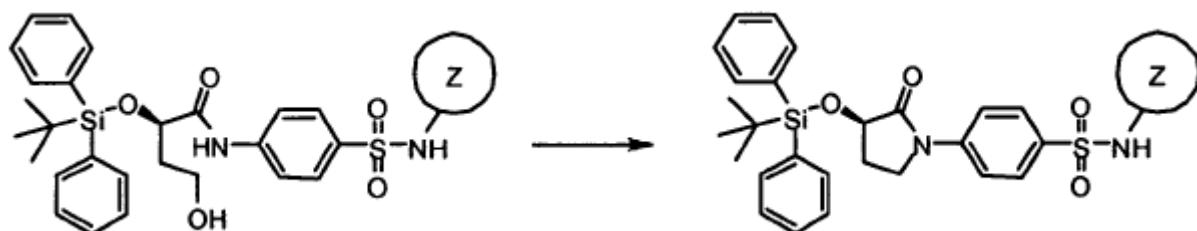
5



La reacción fue preparada con sulfatiazol (122 g, 477 mmol), CH₂Cl₂ (1,5 L), trimetilaluminio (2,0 M en hexanos, 239 mL, 477 mmol) y (R)-3-(tert-butildifenilsiloxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (125 g, 367 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL). La reacción fue purificada mediante gel de sílice usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂, para obtener la amida deseada como un sólido blanco (207 g, 348 mmol, 95% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,44-7,28 (m, 8H), 7,09 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 4,1, 6,7 Hz, 1H), 3,64- 3,59 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 6,1, 11,4 Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,10 (s, 9H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 596,5, t_R = 1,93 min.

Procedimiento General 4

20



Procedimiento A

A una solución de agitación de di-tert-butil-azodicarboxilato (3,0 equivalentes, 3,0 mmol) y THF (2,0 mL), bajo N₂ a 0°C, se añadió, gota a gota, tributilfosfina (3,0 equivalentes, 3,0 mmol) durante 5 minutos. La solución incolora fue agitada a 0°C durante 30 minutos. Una solución de amidealcohol (1,0 equivalentes, 1,0 mmol) en THF (0,60 mL) fue añadida, gota a gota, durante 5 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución se añadió H₂O (40 uL) y la solución fue evaporada hasta la sequedad. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando EtOAc en hexanos, para proporcionar la lactama deseada.

30

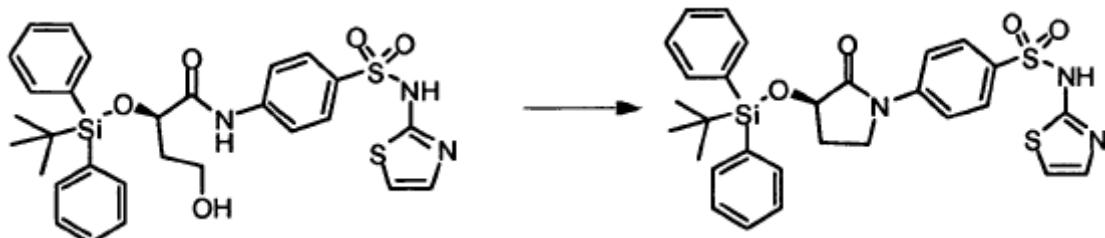
Procedimiento B

El alcohol (1,0 equivalentes, 1,0 mmol) en DCM anhídro (4,0 mL) fue agitado y fue enfriado a 0°C. Para ello, una solución de PPh₃ (1,5 equivalentes, 1,5 mmol) en DCM anhídro (0,90 mL) fue añadida lentamente, seguido por una adición lenta de CBr₄ (1,5 equivalentes, 1,5 mmol) en DCM anhídro (0,90 mL). Una vez terminada la adición de CBr₄, la reacción se mantuvo a 0°C durante 5 min. El baño de hielo fue retirado y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción fue monitorizada mediante LCMS. La reacción fue diluida con DCM y la capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (X 2) y salmuera (X 1). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y fue concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna (gradiente 0-100% EtOAc / hexano) para proporcionar el bromuro como un sólido de color amarillo pálido (9,0 g). A una solución de bromuro (1,0 equivalente, 1,0 mmol) en cloroformo (3,5 mL, grado HPLC), se añadió DBU (equivalentes, 2,0 mmol) y fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante ~1 h. La reacción fue monitorizada mediante LCMS. La reacción fue diluida con DCM y la capa orgánica fue lavada con solución acuosa de 1 N HCl (X 3), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (X 2) y salmuera (X 1). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y fue concentrada para proporcionar la lactama deseada como un sólido de color amarillo.

45

(R)-4-(3-(tert-butildifenilsiloxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida:

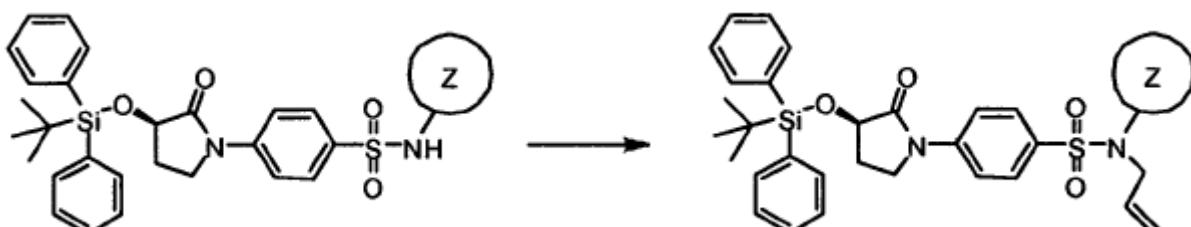
5



- Sintetizado según el **Procedimiento general 4, Procedimiento A**. La reacción fue preparada con di-tert-butilazodicarboxilato (1,81 g, 7,88 mmol), THF (15 mL), tributilfosfina (1,59 g, 7,88 mmol), y (R)-2-(tert-butildifenilsiloxi)-4-hidroxi-N-(4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)butanamida (1,56 g, 2,63 mmol). El residuo fue purificado mediante gel de sílice con 40% EtOAc en hexanos para proporcionar la lactama deseada como un sólido blanco (1,3 g, 2,3 mmol, 86% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83-7,76 (m, 4H), 7,70 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 7,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 9,2 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).
- 10 Sintetizado según el **Procedimiento general 4, Procedimiento B**. La reacción fue preparada con (R)-2-(tert-butildifenilsiloxi)-4-hidroxi-N-(4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil) fenil)butanamida (10,0 g, 16,78 mmol, 1,0 equiv.), DCM (70 mL), PPh₃ (6,6 g, 25,2 mmol, 1,5 equiv.), CBr₄ (8,35 g, 25,2 mmol, 1,5 equiv.), DBU (3,53 mL, 23,58 mmol, 2,0 equiv.). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y fue concentrada para proporcionar la lactama como un sólido amarillo (6,25 g, 92%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83-7,76 (m, 4H), 7,70 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 7,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 9,2 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).
- 15
- 20

Procedimiento General 5

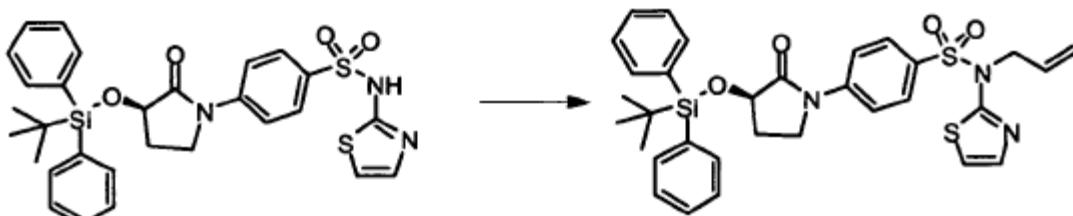
25



- 30 A una suspensión de agitación de bencenosulfonamida (1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (2,3 mL), bajo N₂ a 0°C, se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,0 mmol), seguido por bromuro de alilo (2,0 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando EtOAc en hexanos para proporcionar la alquilsulfonamida deseada.

(R)-N-alil-4-(3-(tert-butildifenilsiloxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

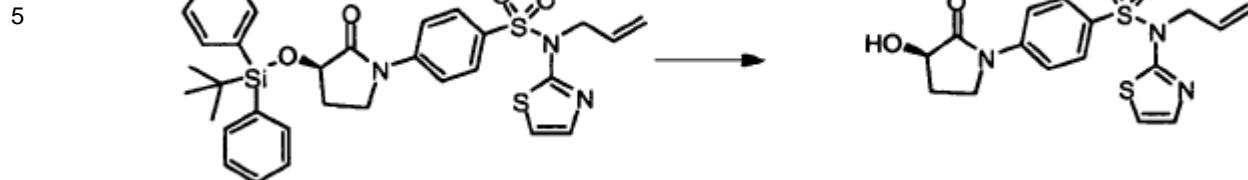
35



- 40 La reacción fue preparada con (R)-4-(3-(tert-butildifenilsiloxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida (50,0 g, 86,6 mmol), CH₂Cl₂ (200 mL), N,N-diisopropiletilamina (30,2 mL, 173,2 mmol), y bromuro de alilo (15,0 mL, 173,2 mmol). El residuo fue purificado mediante gel de sílice con 50% EtOAc en hexanos, para proporcionar la sulfonamida deseada como un sólido blanco (45,0 g, 72,7 mmol, 84% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85-7,79 (m, 6H), 7,70 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 2H), 7,49-7,40 (m, 6H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H),

5,90-5,82 (m, 1H), 5,16 (dd, $J = 1,3, 10,3$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

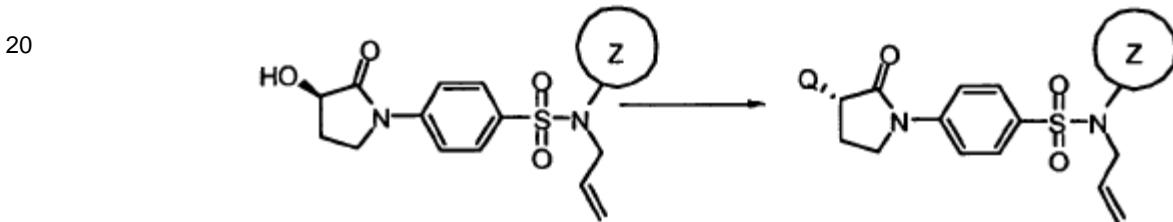
(R)-N-alil-4-(3-hidroxi-2-oxopyrrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



10 A una solución de agitación de (R)-N-alil-4-(3-(tert-butildifenilsiloxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (78,7 g, 127 mmol) y THF (300 mL) bajo N_2 a $0^\circ C$, se añadió, gota a gota, fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 255 mL, 255 mmol) durante 20 minutos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución se añadió H_2O (5 mL), seguido por evaporación hasta la sequedad. El residuo fue purificado mediante gel de sílice con 30% EtOAc para obtener el alcohol deseado como un sólido blanco (39,5 g, 104 mmol, 82% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86-7,80 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,92-5,83 (m, 2H), 5,17 (dd, $J = 1,3, 10,3$ Hz, 1H), 4,98 (q, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70 (td, $J = 9,5, 5,4$ Hz, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

15

Procedimiento General 6



25 **Procedimiento A**

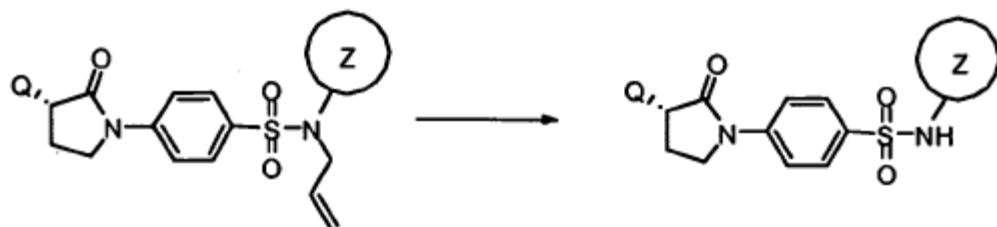
A una solución agitada de alcohol (1,0 mmol) y CH_2Cl_2 (3,0 mL) bajo N_2 , a $-40^\circ C$, se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,0 mmol), seguido por la adición, gota a gota, de anhídrido trifílico (1,1 mmol) durante 20 minutos. La mezcla fue agitada a $-40^\circ C$ durante 1 hora. A esta solución se añadió amina (1,5 mmol) a $-40^\circ C$. La solución se mantuvo a una temperatura específica ($-20^\circ C$ a $25^\circ C$) durante un tiempo especificado, seguido de una neutralización con H_2O (5,5 mmol). La reacción fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando MeOH en CH_2Cl_2 , para obtener la lactama deseada.

30 **Procedimiento B**

Bajo una atmósfera de N_2 a $-30^\circ C$, N,N-diisopropiletilamina (2-4 equivalentes) fue añadida, gota a gota, a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH_3CN (0,5 M). Anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1-2,1 equivalentes) fue añadido, gota a gota, a esta solución, manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de $-30^\circ C$. A una solución a $0^\circ C$ de la amina (1,5-3 equivalentes) en CH_3CN (0,5 mL) se añadió, gota a gota, NaH (0,9 equivalentes a amina) en CH_3CN . Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a $0^\circ C$ durante 1 h. Esta mezcla de reacción amina fue añadida a la mezcla de triflato anterior a $-30^\circ C$. La reacción se dejó calentar hasta $0^\circ C$ y se mantuvo a esta temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), salmuera, fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice, usando 0-40% de acetato de etilo en hexano,, proporcionó el producto deseado.

Procedimiento General 7

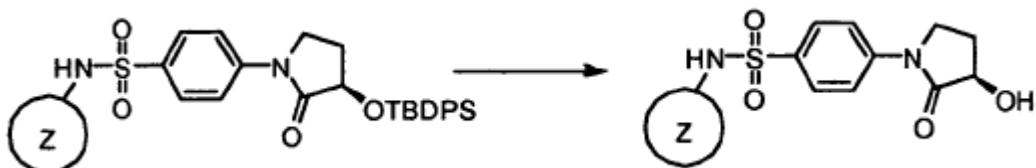
5



A una suspensión de agitación de sulfonamida de alilo (1,0 mmol) y CH₃CN (3,8 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (10 mmol). La mezcla fue calentada a 60°C durante 4 horas. La reacción fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando MeOH en CH₂Cl₂ para obtener la sulfonamida deseada.

Ruta 2**Procedimiento General 8**

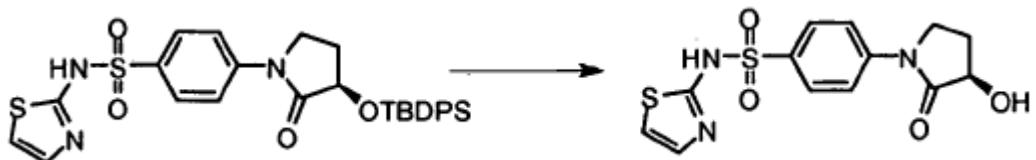
15



20 A una solución de sulfonamida TBDPS protegida (1 equivalente) en THF (0,5-1 M) bajo N₂, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (1M, 4 equivalentes). Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y fue extraída con CH₂Cl₂ (2x), fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH 2-10% en CH₂Cl₂ proporcionó el producto deseado.

25 **(R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

30

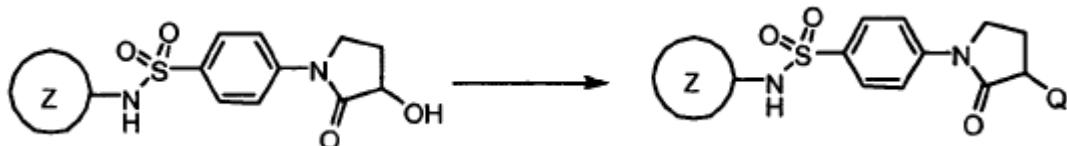


35 A una solución de (R)-4-(3-(tert-butildifenilsiloxi)-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (5,5 g, 9,53 mmol) en THF (40 mL) bajo N₂, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (1M, 40 mL, 38,12 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y fue extraída con CH₂Cl₂ (2x50 mL), fue sacada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó (R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (2,6 g, 76%). LC/MS (10 -99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 340,0, t_R = 0,54 min.

40

Procedimiento general 9**Procedimiento A**

5



Bajo una atmósfera de N₂ a -40°C, N,N-diisopropiletilamina (2-4 equivalentes) fue añadida, gota a gota, a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (0,5 M). Anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1-2,1 equivalentes) fue añadido, gota a gota, a esta solución manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -40°C. Una vez terminada de la adición, la mezcla fue agitada a -40°C durante 1 h. Una solución de amina (1,5-3 equivalentes) en CH₂Cl₂ (40 mL) fue añadida, gota a gota, a esta solución manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -40°C. La reacción se dejó calentar a -20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 48 h. La mezcla de reacción fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), salmuera, fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 0-40% de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto deseado.

Procedimiento B

20



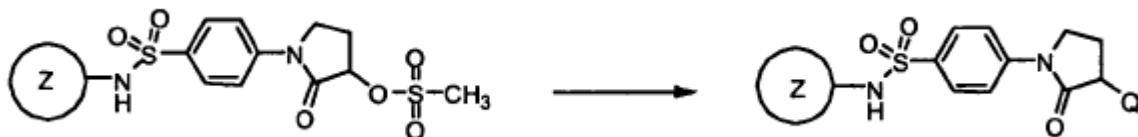
25

30

Bajo una atmósfera de N₂ a -30°C, N, N-diisopropiletilamina (2-4 equivalentes) fue añadida, gota a gota, a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH₃CN (0,5 M). Anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1-2,1 equivalentes) fue añadido, gota a gota, a esta solución manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -30°C. A una solución a 0°C de amina (1,5-3 equivalentes) en CH₃CN (0,5 mL) se añadió, gota a gota, NaH (0,9 equivalente a amina) en CH₃CN. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a 0°C durante 1 h. Esta mezcla de reacción amina fue añadida sobre la mezcla de triflato a -30°C. La reacción se dejó calentar hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), salmuera, fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 0-40% de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto deseado.

Procedimiento General 10

35

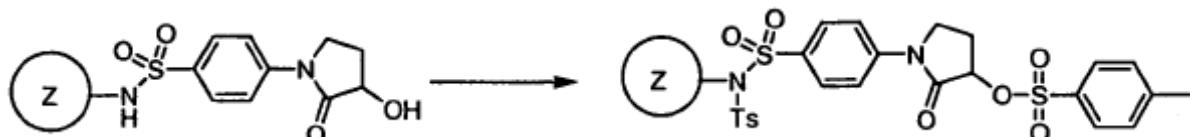
**Procedimiento A**

Una solución de mesilato (1 equivalente), trietilamina (3 equivalentes) y amina (2-5 equivalentes) en DMF (0,3-0,5 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

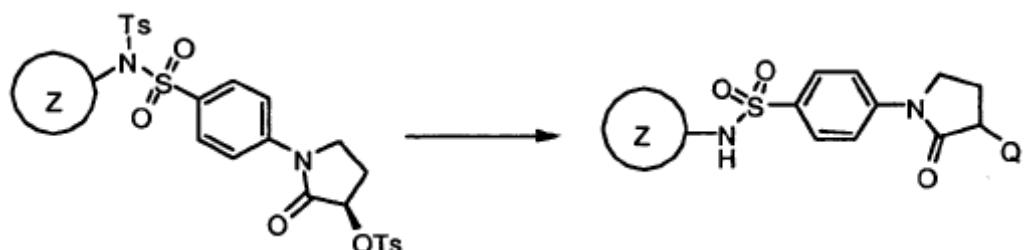
40

Procedimiento B

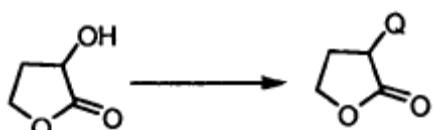
Una solución de mesilato (1 equivalente), fluoruro de potasio (1 equivalente) y amina (2-5 equivalentes) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) fue calentada en un microondas a 150°C durante 10 min. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

Procedimiento General 11

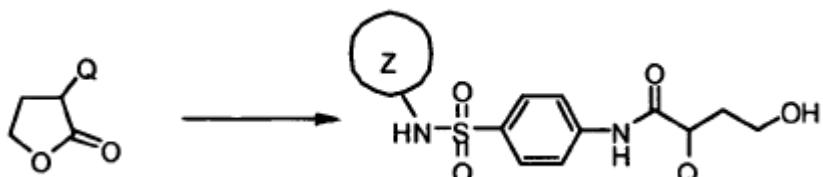
Bajo una atmósfera de N₂ a -20°C, DMAP (1,5 a 3 equivalentes) fue añadido a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (0,5 M). A continuación, se añadió trietilamina (3 equivalentes) a la mezcla de reacción. Se añadió, gota a gota, anhídrido p-toluenosulfónico (3 equivalentes) a esta solución a -20°C. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y fue extraída con CH₂Cl₂ (2x), fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH 2-10% en CH₂Cl₂ proporcionó alcohol bis tosilado.

Procedimiento General 12

Una solución de alcohol tosilado (1 equivalente), trietilamina (4 equivalentes) y amina (4 equivalentes) en DMF (0,3-0,5 M) fue agitada bajo atmósfera de N₂ a 60°C durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

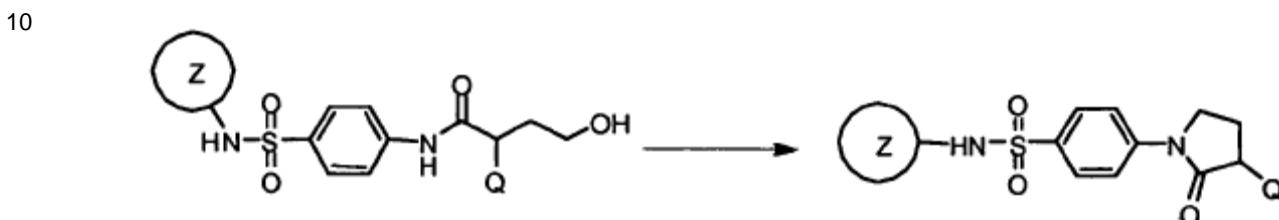
Ruta 3**Procedimiento General 13**

Bajo una atmósfera de N₂ a -20°C, se añadió, gota a gota, N,N-diisopropiletilamina (3 eq) a una solución de solución de (R)-(+)-α-hidroxi-γ-butirolactona (1 eq) en diclorometano (0,5 mL). A continuación, se añadió, gota a gota, anhídrido trifluorometanosulfónico (1-1,2 eq) manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción <-20°C. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a -20°C durante 1 hora. La amina (1,5 eq) fue añadida, gota a gota, a -20°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con 200 mL de acetato de etilo y fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (3x). La capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de NaCl (2x). La solución fue secada sobre sulfato de magnesio, fue filtrada y concentrada. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando un 10-30% de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto deseado.

Procedimiento General 14

5 A una solución de sulfatiazol (1-1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (0,5 M), bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se añadió una solución de trimetilaluminio en hexano (2,0 M, 1-1,2 eq.) durante 5 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió una solución de la lactona (1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,4 M) durante 10 min. Se continuó agitando durante 18-36 h a temperatura ambiente o en reflujo, a continuación, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y fue desactivada mediante la adición cuidadosa de HCl 1M acuoso. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH_2Cl_2 proporcionó los productos deseados.

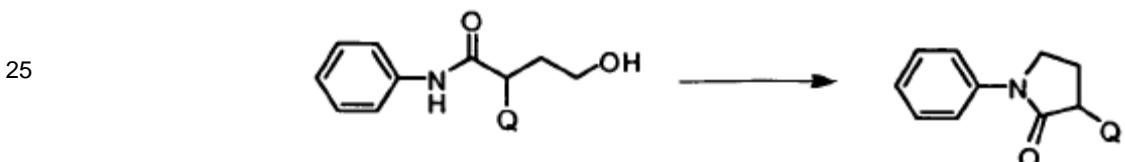
Procedimiento General 15



15 A una solución de color amarillo de azodicarboxilato de di-tert-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0°C bajo N_2 se añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo Mitsunobu fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, fue añadida a una solución del alcohol amido (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min a esta temperatura, y fue desactivada mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se añadió EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados.

20 Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando EtOAc en hexano proporcionó los productos deseados.

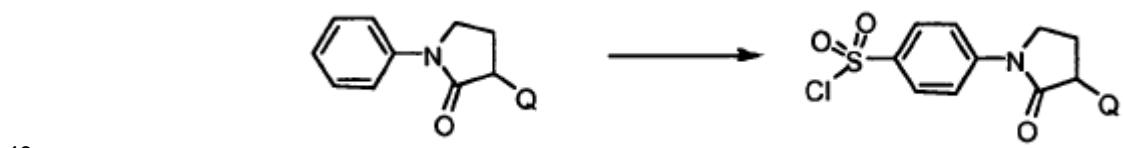
Procedimiento General 16



30 A una solución de color amarillo de azo-dicarboxilato de di-tert-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0°C bajo N_2 se añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo incoloro Mitsunobu fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, fue añadida a una solución del alcohol amido (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min a esta temperatura, y fue neutralizada mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se añadió EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados.

35 Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice, usando EtOAc en hexano, proporcionó los productos deseados.

Procedimiento General 17



45 A ácido clorosulfónico (5-30 eq.) a 0°C bajo N_2 se añadió, en porciones, la fenil-pirrolidin-2-ona (1 eq.). La mezcla de reacción fue calentada a 50-60°C durante 15-20 minutos y, después de enfriar a temperatura ambiente, fue vertida cuidadosamente en agua con hielo. Se añadieron EtOAc o CH_2Cl_2 , las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc o CH_2Cl_2 (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc en hexano proporcionó los productos deseados.

Procedimiento General 18**Procedimiento A**

Una solución de cloruro de sulfonilo (1 eq.), 2-tert-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (5 eq.), y tiazol o tiadiazol amina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3 -0,5 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

Procedimiento B

Una solución de cloruro de sulfonilo (1 eq.) DABCO (5 eq.) y tiazol o tiadiazol amina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

Procedimiento C

Una solución de cloruro de sulfonilo (1 eq.) y tiazol o tiadiazol amina (1 eq.) en piridina (0,3 a 0,5 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

Procedimiento D

Una solución de cloruro de sulfonilo (1 eq.) fosfaceno base de P1-t-Bu-tris(tetrametileno) (5 eq.) y tiazol o tiadiazol amina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3 a 0,5 M) fue agitada bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 19 h. Una purificación mediante HPLC en fase reversa usando CH₃CN 10%-99% (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) proporcionó el producto deseado.

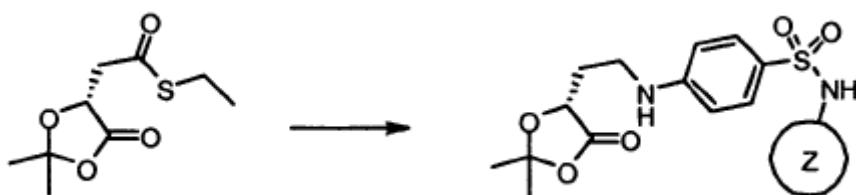
Procedimiento General 19

4-bromobencenosulfonamida (1 eq.), pirrolidin-2-ona (1,2 eq.), yoduro de cobre (I) (10 mol%), N,N'-dimetiletilendiamina (20 mol%) y K₂CO₃ (4 eq.) fueron combinados en un recipiente de microondas y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió NMP (0,4 M) y la mezcla de reacción fue calentada a 200°C durante 30 min., usando irradiación de microondas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue diluida con DMSO/MeOH (1:1) y fue purificada mediante HPLC en fase reversa usando el 10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA) para proporcionar los productos deseados.

Ruta 4**(R)-S-etyl 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il) etanetioato**

A una suspensión de agitación de ácido (R)-(-) dimetil-5-oxo-1,2-dioxolan-4-acético (3,5 g, 20 mmol) y CH₂Cl₂ (40 mL), a 0°C, bajo N₂, se añadió, gota a gota, isovalerilcloroformato (2,9 mL, 22 mmol) durante 5 minutos. La mezcla fue agitada a 0°C durante 10 minutos. Se añadió, gota a gota, trietilamina (5,5 mL, 40 mmol) a 0°C, seguido por la adición, gota a gota, de etanotiol (3,4 mL, 44 mmol). La mezcla de color rosa fue agitada a 0°C durante 10 minutos. A la reacción se añadió Et₂O (40 mL) y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue lavado con 1,0 N HCl acuoso (20 mL), 0,1 N NaOH acuoso (20 mL), H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La solución orgánica fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener el tioéster deseado como un aceite (3,4 g, 16 mmol, 82% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,71-4,65 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,70 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,87-0,86 (m, 3H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 219,4, t_R = 1,33 min.

5

10 **Procedimiento General 20**

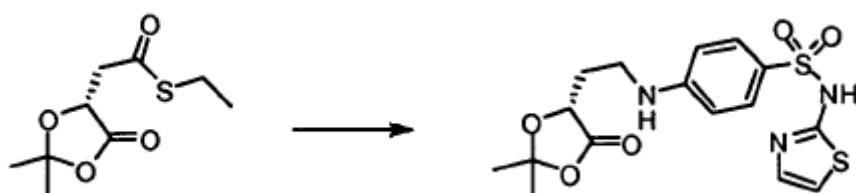
15

20

A una mezcla de agitación de (R)-S-ethyl-2-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etanotioato (1 equivalente), paladio sobre carbono al 10% (470 mg) y CH₂Cl₂ (0,5-1 M) bajo N₂, a 25°C, se añadió, gota a gota, trietilsilano (1,5 equivalentes) durante 10 minutos. La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado hasta la sequedad bajo presión reducida para proporcionar el aldehído deseado como un aceite transparente. El aldehído fue añadido a una mezcla de agitación de sulfatiazol (0,5 equivalentes), MeOH (1 M) y ácido trifluoroacético (0,1 M). A esta solución se añadió, en porciones, borohidruro de sodio (2,5 equivalentes) durante 10 minutos. La mezcla fue agitada durante 10 minutos y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener la amina deseada.

(R)-4-(2-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)ethylamino)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

25



30

35

A una mezcla de agitación de (R)-S-ethyl-2-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etanotioato (1,9 g, 8,7 mmol), paladio sobre carbono al 10% (470 mg) y CH₂Cl₂ (20 mL) bajo N₂, a 25°C, se añadió, gota a gota, trietilsilano (2,08 mL, 13,0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado hasta la sequedad bajo presión reducida para proporcionar el aldehído deseado como un aceite claro (1,2 g). El aldehído fue añadido a una mezcla de agitación de sulfatiazol (1,1 g, 4,3 mmol), MeOH (25 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL). A esta solución se añadió, en porciones, borohidruro de sodio (813 mg, 21,4 mmol) durante 10 minutos. La mezcla fue agitada durante 10 minutos y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener la amina deseada como un sólido blanco (1,5 g, 3,9 mmol, 45% de rendimiento). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 398,3, t_R = 1,18 min.

40

Procedimiento General 21

45

Una solución de agitación de bencenosulfonamida (1 equivalente), monohidrato de ácido de p-toluensulfónico (0,1 equivalentes) y THF (0,5-1 M) fue agitada a 80°C durante 3 horas. La mezcla fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar la lactama deseada.

5 (R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

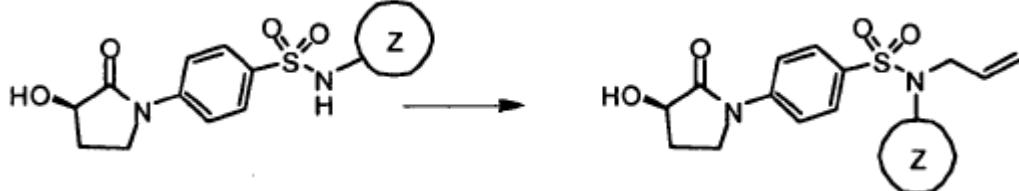


10

Una solución de agitación de (R)-4-(2-(2,2-dimiel-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etilamino)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida (833 mg, 2,15 mmol), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (42 mg g, 0,22 mmol) y THF (10 mL) fue agitada a 80°C durante 3 horas. La mezcla fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar la lactama deseada como un sólido blanco (496 g, 1,4 mmol, 65% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 4H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 1,9, 9,0 Hz, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 9,2, 12,3 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 340,2, t_R = 0,50 min.

Procedimiento General 22

20

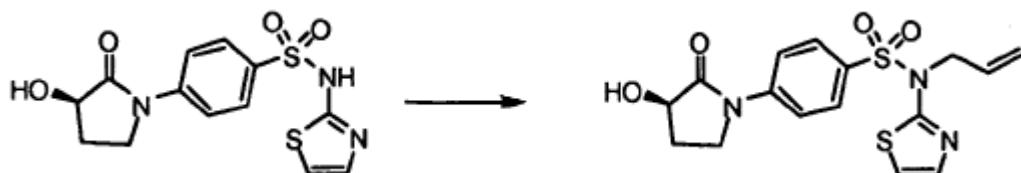


25

A una suspensión de agitación de N-bencenosulfonamida (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (0,5-1 M), bajo N₂ a 0°C, se añadió N,N-diisopropiletilamina (1 equivalente), seguido por bromuro de alilo (1 equivalente). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando 50% EtOAc en hexanos para proporcionar la sulfonamida deseada.

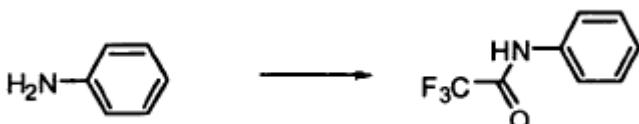
(R)-N-alil-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida

30



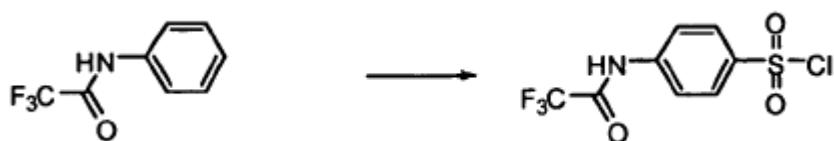
35

A una suspensión de agitación de (R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,59 mmol) en CH₂Cl₂ (0,50 mL), bajo N₂, a 0°C, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,59 mmol), seguido por bromuro de alilo (51 uL, 0,59 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla fue evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante gel de sílice usando 50% EtOAc en hexanos para proporcionar la sulfonamida deseada como un sólido blanco (220 mg, 0,57 mmol, 96% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86-7,80 (m, 4H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,92-5,83 (m, 2H), 5,17 (dd, J = 1,3, 10,3 Hz, 1H), 4,98 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 5,3, 1,7 Hz, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70 (td, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,90 -1,80 (m, 1H).

Procedimiento General 23

5

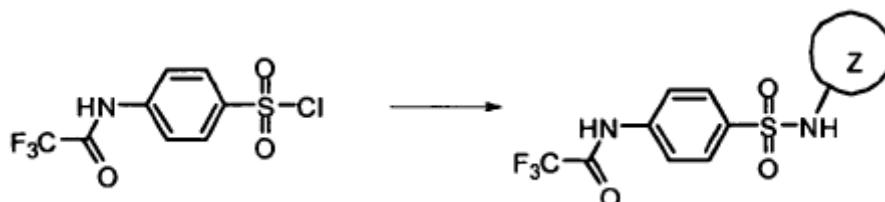
Bajo una atmósfera de N_2 a -78°C , se añadió, gota a gota, anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1 equivalente) a una solución de la anilina (1 equivalente), trietilamina (1 equivalente) y CH_2Cl_2 (0,6 M). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Después de evaporar los solventes bajo presión reducida, una purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando 7/3 hexanos/EtOAc proporcionó el producto deseado.

10 Procedimiento General 24

- 15 Una mezcla de acetamida (1 equivalente) y ácido clorosulfónico (5 equivalentes) fue calentada a 155°C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua helada y fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante cromatografía de gel de sílice usando 7/3 hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento General 25

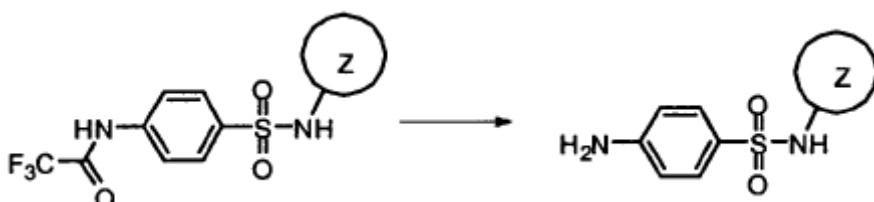
20



- 25 Bajo una atmósfera de N_2 , una mezcla de cloruro de sulfonilo (1 mmol), amina (1 mmol) y piridina (1,0 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 19 h. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH en CH_2Cl_2 .

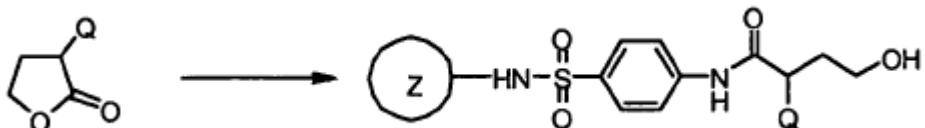
Procedimiento General 26

30



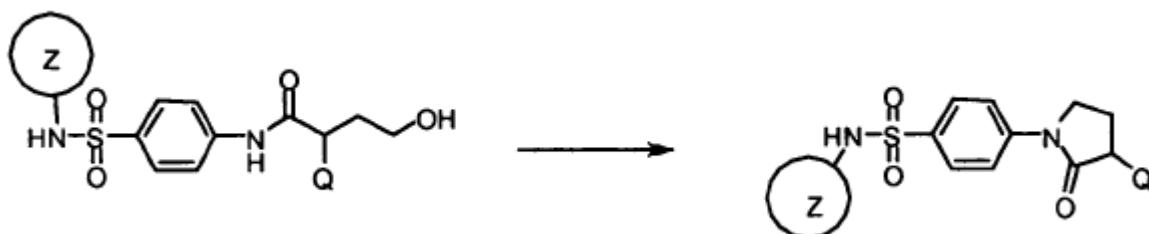
- 35 Una solución de sulfonamida (1 equivalente), NaOH (10 equivalentes) y H_2O (0,25 M), fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, fue enfriada a 0°C . Se añadió ácido acético (10 equivalentes) y la reacción fue agitada a 0° C durante 20 min. El precipitado formado fue filtrado y secado al vacío para proporcionar el producto deseado.

40

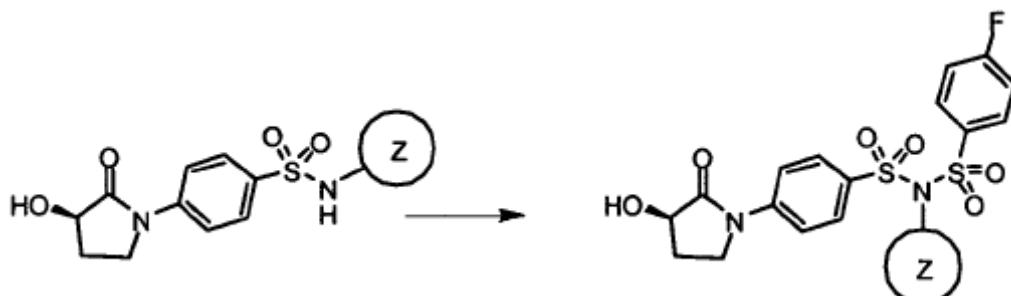
Procedimiento General 27

5

A una solución de sulfatiazol (1-1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (0,5 M) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió una solución de trimetilaluminio en hexano (2,0 M, 1-1,2 eq.) durante 5 min. Despues de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió una solución de la lactona (1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,4 M) durante 10 min. Se continuó agitando durante 18-36 h a temperatura ambiente o en reflujo, a continuación, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y fue neutralizada mediante la adición cuidadosa de HCl 1M acuoso. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados. Una purificación mediante HPLC proporcionó el producto deseado.

Procedimiento General 28

15 A una solución de color amarillo de azodicarboxilato de di-tert-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0°C bajo N_2 se añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo Mitsunobu fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, fue añadida a una solución del alcohol amido (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min a esta temperatura, y fue neutralizada mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se añadió EtOAc, las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 y fueron concentrados. Una purificación mediante HPLC proporcionó el producto deseado.

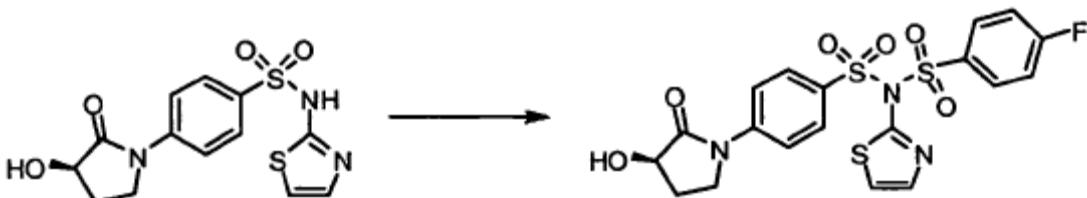
Ruta 5**Procedimiento General 29**

35

A una solución de agitación de sulfonamida (1 eq.) y DMF (0,6 M), bajo N_2 , a 5°C (baño de hielo) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1 eq.). A esta solución se añadió, en porciones, cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo (1 eq.) durante 10 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta solución se añadió MeOH. La mezcla fue enfriada a 5°C mediante un baño de hielo y fue agitada durante 30 minutos. El precipitado resultante fue filtrado, fue lavado con MeOH, y fue secado en vacío para permitir la bisulfonamida deseada.

((R)-4-fluoro-N-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida

5

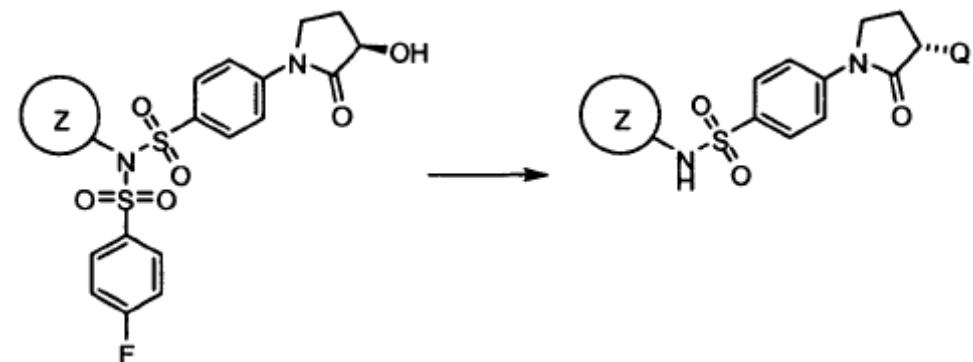


A una solución de agitación de (R) 4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il) bencenosulfonamida (5,0 g, 14,8 mmol) y DMF (25 mL), en N₂, a 5°C (baño de hielo) se añadió diisopropiletilamina (2,5 mL, 14,8 mmol). A esta solución se añadió, en porciones, cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo (2,9 g, 14,8 mmol) durante 10 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta solución se añadió MeOH (75 mL). La mezcla fue enfriada a 5°C mediante un baño de hielo y fue agitada durante 30 minutos. El precipitado fue filtrado, fue lavado con MeOH (20 mL) y fue secado al vacío para proporcionar la sulfonamida deseada como un sólido blanco (6,5 g, 13,1 mmol, 89% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,03-7,96 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 2,0, 15,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71 (td, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 1,87 (td, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 498,3, t_R = 1,32 min.

Procedimiento General 30

20

25



Procedimiento A. Una suspensión de agitación del alcohol (1,0 mmol, 1,0 eq), N,N-diisopropiletilamina (3,0 mol, 3,0 eq) y CH₂Cl₂ (5,0 mL), bajo N₂, fue enfriada a -20°C. Se añadió, gota a gota, anhídrido trílico (1,5 mmol, 1,5 eq.) durante 10 minutos. La suspensión fue agitada a -20°C durante 1 hora. Una solución de amina (1,0 mmol, 1,0 eq.) y CH₂Cl₂ (2,0 mL) fue añadida, gota a gota, durante 5 minutos. La mezcla fue agitada a -20°C durante 1,5 horas. Se añadió, gota a gota, morfolina (2,0 mmol, 2,0 equivalentes) durante 5 minutos. La mezcla fue agitada a -20°C durante 2 horas. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado.

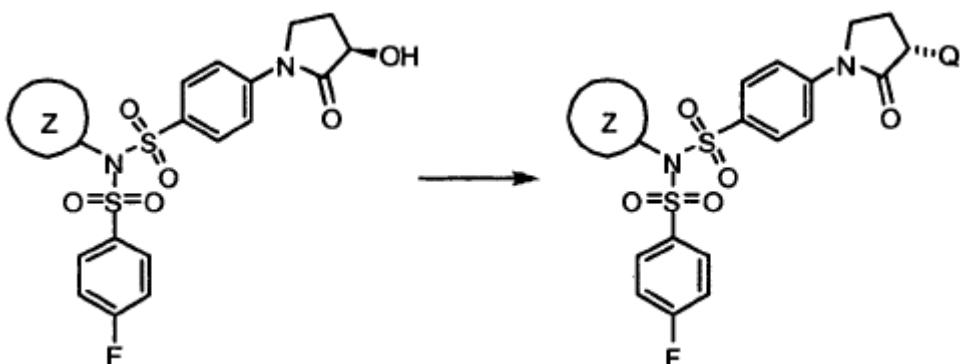
Procedimiento B. Una suspensión de agitación del alcohol (1,0 mmol, 1 eq), N,N-diisopropiletilamina (2,0 mmol, 2 eq) y CH₂Cl₂ (7,5 mL), bajo N₂, fue enfriada a -40°C. Se añadió, gota a gota, anhídrido trílico (1,1 mmol, 1,1 eq.) durante 10 minutos. La suspensión fue agitada a -40°C durante 1 hora. Una solución de la amina (1,5 mmol, 1,5 eq.) y CH₂Cl₂ (0,5 mL) fue añadida, gota a gota, durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (20 μL) y la mezcla fue filtrada a través de un lecho de gel de sílice (5 g), seguido de CH₂Cl₂ (20 mL). El filtrado fue evaporado hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en THF anhídrico (5 mL). A esta solución de agitación, bajo N₂, a 25°C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,0 mmol, 1 eq.), en una sola porción. La solución fue agitada a 25°C durante 30 minutos y luego fue concentrada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto.

Procedimiento C. Una solución del alcohol (1,0 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) fue agitada bajo nitrógeno a -20°C. A la mezcla de reacción se añadió N,N-diisopropiletil amina (2,0 mmol, 2 eq.), seguido por una adición, gota a gota, de anhídrido trílico (1,2 mmol, 1,2 eq.). La reacción fue agitada a -20°C durante 1 hora. Una solución de la amina (1,5 mmol, 1,5 eq.) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,9 mmol, 0,9 eq.) en DCM (1,25 mL) fue

añadida a la mezcla de reacción y se continuó agitando a -20°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a -20°C. Se añadió morfolina (2,0 mmol, 2 eq.) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación bajo nitrógeno a -20°C durante 1 hora. La reacción fue purificada mediante chromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

5 **Procedimiento General 31**

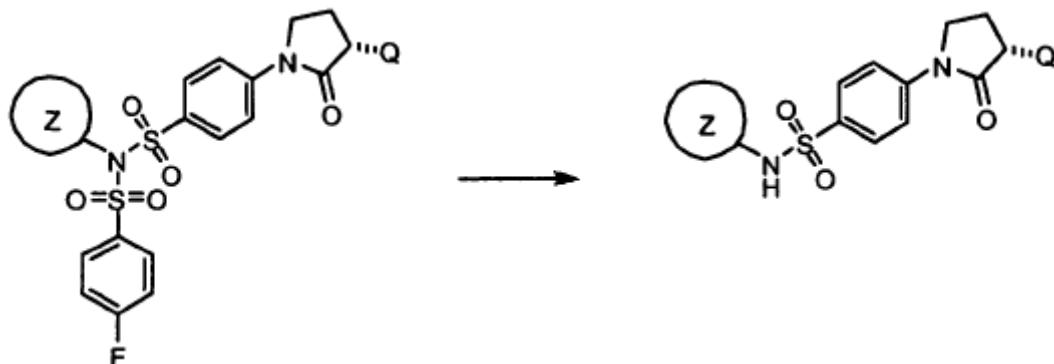
10



15 A una solución del alcohol (1,0 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3 mL) a -40°C bajo nitrógeno se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 mmol, 3 eq.), seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (2,0 mmol, 2 eq.). La reacción fue agitada durante 1 h, manteniendo la temperatura entre -40°C y -50°C. Se añadió una solución de la amina (1,5 mmol, 1,5 eq.) en diclorometano (1,5 mL). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. Se llevó a cabo una purificación del material crudo mediante chromatografía de gel de sílice, para obtener el producto deseado.

20 **Procedimiento General 32**

25



30 A una solución de la bis-sulfonamida (1,0 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo anhídro (10 mL) se añadió, gota a gota, morfolina (2,0 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min, a continuación, el solvente fue eliminado y el residuo obtenido fue purificado mediante chromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto.

2-(3,4-diclorofenil)-etilamina

35

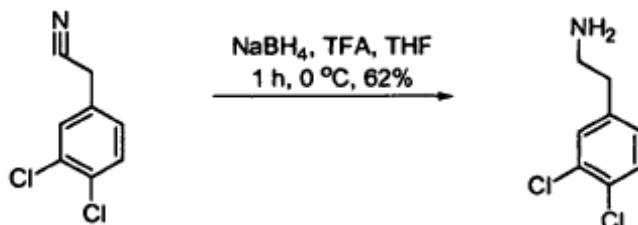


40

Procedimiento A. Una solución de 3,4-diclorofenilacetonitrilo (3,001 g, 16,13 mmol) en etanol (33 mL) y 29% de NH₄OH (6,7 mL, 611,2 mg, 17,44 mmol) en presencia de Ni Raney (333 mg, 3,887 mmol) fue agitada vigorosamente bajo H₂ (1 atm) durante 6 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y, a continuación, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proporcionar 2-(3,4-diclorofenil)etilamina (2,82 g, 92%) como un aceite de color amarillo pálido. LC/MS ((10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 190,3; t_r = 0,80 min.

5

10



Procedimiento B. A una suspensión agitada de borohidruro de sodio (10,17 g, 0,2688 mol) en tetrahidrofurano anhídrido (160 mL) bajo N₂ a 0°C se añadió, gota a gota, una solución de ácido trifluoroacético (30,65 g, 20,71 mL, 0,2688 mol) en tetrahidrofurano anhídrido (25 mL) durante 30 minutos. La mezcla fue agitada a 10°C durante 10 minutos. Una solución de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo (50 g, 0,268 mol) en tetrahidrofurano anhídrido (50 mL) fue añadida, gota a gota, durante 30 minutos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, fue vertida lentamente sobre 500 g de hielo picado. La mezcla fue extraída tres veces con diclorometano (300 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, fueron lavadas tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) y una vez con agua (250 mL), fueron secadas sobre sulfato de sodio y fueron concentradas bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, como el producto crudo (56 g). Este producto crudo fue disuelto en diclorometano (560 mL, 10 mL/g) y fue extraído tres veces con solución de 2 M HCl (300 mL). Las capas acuosas combinadas fueron lavadas con diclorometano (300 mL), fueron basificadas a pH 10 mediante adición de 1 M NaOH a 0°C, a continuación, fueron extraídas tres veces con diclorometano (500 mL). Las fases orgánicas combinadas que contenían el producto fueron secadas sobre sulfato de sodio, fueron filtradas y fueron concentradas bajo presión reducida para proporcionar la base libre 2-(3,4-diclorofenil)etilamina deseada como un aceite de color amarillo claro (32,07 g, rendimiento 62%).

15

20

25

N-(3,4-diclorofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida

30



35

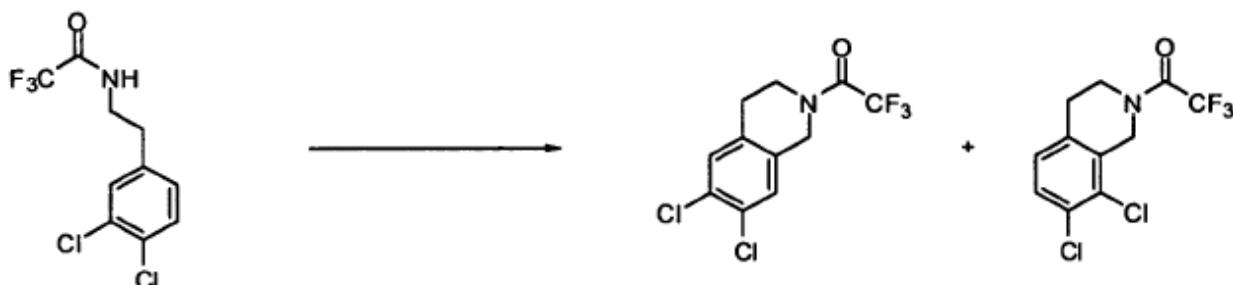
40

45

Se añadió, gota a gota, 2-(3,4-diclorofenil)etilamina (2,82 g, 14,84 mmol) en THF (3 mL) a una solución adecuada de anhídrido trifluoroacético (8,5 mL, 61,15 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente, después fue inactivada mediante adición de agua (10 mL) a 0°C. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (120 g, gradiente de 5-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar N-(3,4-diclorofenetil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2,86 g, 67%) como un sólido blanco. LC/MS ((10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 286,1, t_R = 1,74 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,60 (dd, J = 6,8, 13,6 Hz, 2H) y 2,86 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 2H).

6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolina-N-trifluoroacetamida

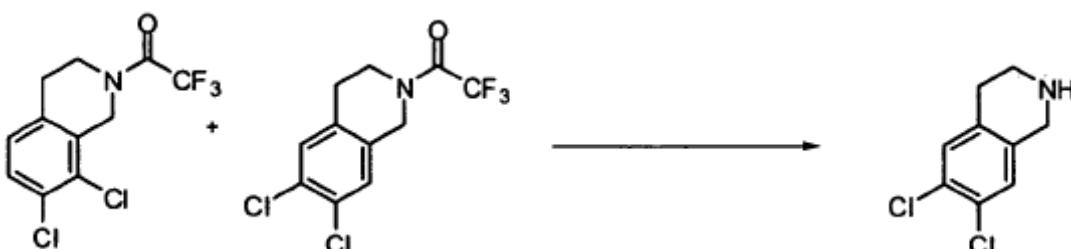
5



10 N-(3,4-dichlorofenetyl)-2,2,2-trifluoroacetamida (2,860 g, 10,0 mmol) y paraformaldehído (453 mg, 15,1 mmol) fueron colocados en un matraz de fondo redondo. Una mezcla compuesta de H_2SO_4 (20 mL) y AcOH (13 mL) a temperatura ambiente en una porción. La mezcla de reacción fue agitada durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en agua helada (230 mL) y fue extraída con EtOAc (3x40 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, fueron lavadas con agua (25 mL), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 mL), salmuera (25 mL) y, a continuación, fueron secadas sobre sulfato de sodio, fueron filtradas y concentradas. El residuo obtenido fue purificado mediante 15 cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de 1-45% de EtOAc en hexanos, 120 g) proporcionando 6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolina-N-trifluoroacetamida (1,3 g, 44%) y 7,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolina-N-trifluoroacetamida (652 mg, 22%) como una mezcla de productos (la relación fue determinada mediante RMN). LC/MS ((10%-99% CH_3CN (0,035% TFA)/ H_2O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 298,3, t_R = 1,95 min.

6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolina

20



25

Se disolvió, parcialmente, 6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolina-N-trifluoroacetamida (1,95 g, 6,5 mmol) en metanol (45 mL) y agua (12 mL). Se añadió K_2CO_3 (4,77 g, 34,5 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada a 90°C durante 1 h. El solvente fue eliminado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue repartido entre DCM (23 mL) y agua (34 mL). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída adicionalmente dos veces con DCM (23 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, fueron lavadas con salmuera (23 mL), fueron secadas (Na_2SO_4), fueron filtradas y fueron concentradas bajo presión reducida.

Procedimiento de purificación A. El residuo crudo obtenido fue redissuelto en metanol (100 mL) y 1 M HCl (100 mL). El solvente fue eliminado bajo presión reducida, proporcionando la sal de clorhidrato (2,80 g).

35 Se obtuvieron 550 mg de sal de HCl de 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina mediante una precipitación selectiva de metanol usando EtOAc de la siguiente manera: 2,8 g de la mezcla de sal de HCl obtenida anteriormente fueron disueltos en el mínimo de metanol (35 mL). Se añadieron EtOAc (50 mL) hasta que comenzó a formarse un precipitado blanco. La precipitación se dejó proseguir durante 10 minutos, después de lo cual el precipitado fue recogido mediante filtración (relación de análogo de 6,7-dicloro y análogo de 7,8-dicloro: 95/5 mediante RMN). El precipitado fue redissuelto en metanol y la precipitación se repitió una vez (relación de análogo de 6,7-dicloro y análogo de 7,8-dicloro: 98,5/1,5). 40 El licor madre fue concentrado bajo presión reducida y se repitió la secuencia de precipitaciones.

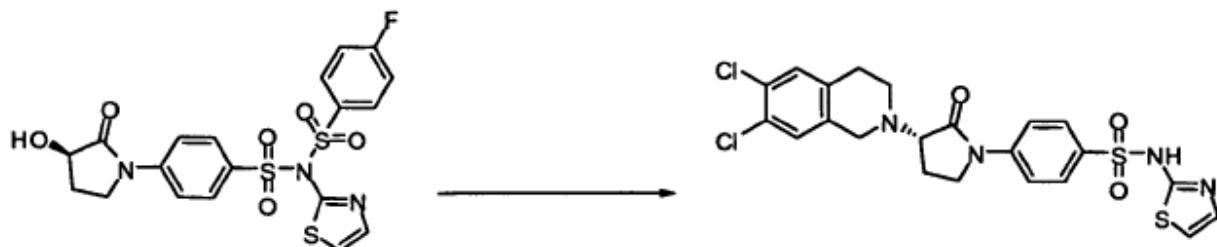
Se disolvió sal de HCl de 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (550 mg, 2,31 mmol) en agua (5 mL) y DCM (20 mL). Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue extraída dos veces con DCM (20 mL), las fases orgánicas fueron combinadas, fueron secadas (Na_2SO_4) y fueron filtradas para proporcionar 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (470 mg, cant.).

45 **Procedimiento de Purificación B.** El residuo base libre crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (120 g, 4% de MeOH en DCM), proporcionando 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,0 g, 47%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,20 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,12 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H) y 2,75 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 2H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 202,3, t_R = 0,82 min.

(S)-4-(3-(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida

5



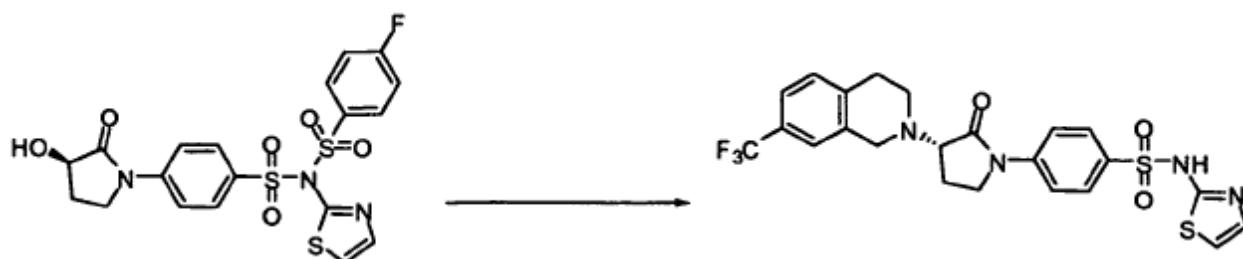
10 A una suspensión de hidroxi gamma lactama (613 mg, 1,23 mmol) en DCM anhidro (4 mL) se añadió DIEA (477 mg, 0,64 mL, 3,70 mmol). La mezcla fue enfriada a -25°C y se añadió, gota a gota, anhídrido trílico (694 mg, 0,41 mL, 2,46 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 1 h, a continuación, se añadió, gota a gota, 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (373 mg, 1,85 mmol) en DCM (2 mL). Después de 3 horas a -25°C, se añadió, gota a gota, una solución de morfolina (0,21 mL, 2,46 mmol), y el baño frío fue retirado. La mezcla de reacción fue agitada durante otra hora a temperatura ambiente, a continuación, fue concentrada en presencia de Celite. El Celite obtenido fue lavado con 0,5% de MeOH en DCM hasta que toda la coloración oscura fue eluída, a continuación, fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 g, gradiente de 0,5-10% de MeOH en DCM) proporcionando el producto final (68 mg, 61%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,73 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,1, 20,5 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 523,1, t_R = 1,17 min.

15

20

(S)-4-(2-oxo-3-(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida

25



30

35

40

Una solución de (R)-4-fluoro-N-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida (12,4 g, 24,9 mmol) en DCM (80 mL) fue agitada bajo nitrógeno a -25°C. A la mezcla de reacción se añadió DIEA (9,6 g, 13 mL, 74,6 mmol), seguido por una adición, gota a gota, de anhídrido trílico (10,5 g, 6,30 mL, 37,3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a -25°C durante 90 minutos. Una solución de 7-trifluorometil-tetrahidroisoquinolina (5,0 g, 24,9 mmol) en DCM (10 mL) fue añadida a la mezcla de reacción y la agitación se mantuvo en atmósfera de nitrógeno a -25°C durante 1 h. Se añadió morfolina (4,33 g, 4,3 mL, 49,7 mmol) y el baño frío fue retirado. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, fue concentrada bajo presión reducida y fue purificada mediante cromatografía en columna de gel (0,5-10% MeOH en DCM). El producto obtenido fue recogido en DCM y fue precipitado mediante adición de Et₂O, proporcionando un sólido blanco (5,25 g, 40%), que fue recogido mediante filtración. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,0 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 22,8 Hz, 4H), 7,46 (bs, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H) y 2,19-2,10 (m, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0,035% TFA)/H₂O (0,05% TFA)), m/z: M+1 obs = 523,3, t_R = 1,18 minMS (ESI) m/e (M+H⁺) 523,3, tiempo de retención: 1,18 minutos (10-99% CH₃CN% en H₂O).

La Tabla 3 siguiente muestra los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 2 anterior.

45

Tabla 3

Nº de Compuesto	LC/MS M+1	LC/RT min	HRMN
1	523	1,18	δ ppm: 12,73 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,1, 20,5 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H)
2	523	1,16	δ ppm: 12,70 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 22,8 Hz, 4H), 7,46 (bs, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H) y 2,19-2,10 (m, 1H)

Ensayos para detectar y medir las propiedades de inhibición de NaV del compuestoProcedimientos ópticos para el ensayo de las propiedades de inhibición de Nav de los compuestos:

- 5 Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de los canales de iones de sodio dependientes de voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos de ensayo fueron evaluadas de la siguiente manera. Células que expresaban el NaV de interés fueron colocadas en placas de microtitulación. Después de un período de incubación, las células fueron tintadas con tintes fluorescentes sensibles al potencial transmembrana. Los compuestos de ensayo fueron agregados a la placa de microtitulación. Las células fueron estimuladas con un medio químico o eléctrico para provocar un cambio de potencial de membrana dependiente de NaV de los canales no bloqueados, que fue detectado y medido con tintes sensibles al potencial transmembrana. Los antagonistas fueron detectados como una menor respuesta de potencial de membrana al estímulo. El ensayo óptico de potencial de membrana utilizó sensores FRET, sensibles al voltaje, descritos por González y Tsien (véase, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J **69** (4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol **4** (4): 269-77), en combinación con instrumentos para medir cambios de fluorescencia, tales como Voltage/Ion Probe Reader (VIPR®) (véase Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today **4** (9): 431-439).
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

Procedimiento óptico de ensayo de potencial de membrana VIPR® con estimulación químicaManipulación de células y carga de tinte

24 horas antes del ensayo en VIPR, células CHO, que expresan, de manera endógena, NaV dependiente de voltaje de tipo NaV1.2, son sembradas en placas de 96 pocillos, revestidas con poli-lisina, con 60.000 células por pocillo. Otros subtipos se llevan a cabo, en una manera similar, en una línea celular que expresa el NaV de interés.

- 1) En el día del ensayo, el medio es aspirado y las células son lavadas dos veces con 225 µL de Solución de Baño # 2 (SB Nº 2).
- 2) Una solución de 15 µM CC2-DMPE es preparada mezclando una solución de almacén de 5 mM cumarina con 10% de Pluronic 127 1:1 y, a continuación, disolviendo la mezcla en el volumen apropiado de SB Nº 2.
- 3) Despues de retirar la solución de baño de las placas de 96 pocillos, las células son cargadas con 80 µL de la solución de CC2-DMPE. Las placas son incubadas en la oscuridad durante 30 minutos, a temperatura ambiente.
- 4) Mientras las células están siendo tintadas con cumarina, se prepara una solución de oxonol de 15 µL en SB Nº 2. Además de DiSBAC₂ (3), esta solución debería contener 0,75 mM ABSC1 y 30 µL de veratridina (preparada a partir de 10 mM de EtOH de almacén, Sigma #V-5754).
- 5) Despues de 30 minutos, CC2-DMPE es eliminado y las células son lavadas dos veces con 225 µL de SB Nº 2. Al igual que anteriormente, el volumen residual debe ser de 40 µL.
- 6) Tras retirar el baño, las células son cargadas con 80 µL de la solución DiSBAC₂ (3), después de lo cual se añade el compuesto de ensayo, disuelto en DMSO, para conseguir la concentración deseada de ensayo en cada pocillo de la placa de adición de fármacos y se mezcla bien. El volumen en el pocillo debería ser, aproximadamente, 121 µL. A continuación, las células son incubadas durante 20-30 minutos.

7) Una vez completada la incubación, las células están preparadas para ser evaluadas en VIPR® con un protocolo de re-adición de sodio. Se añaden 120 µl de la Solución de Baño Nº 1 para estimular la despolarización dependiente de NaV. Se usaron 200 µL de tetracaína como control positivo de antagonista para bloquear el canal NaV.

Análisis de los datos VIPR®:

- 5 Los datos son analizados y mostrados como relaciones normalizadas de intensidades de emisión, con ruido de fondo restado, medidas en los canales 460 nm y 580 nm. A continuación, las intensidades de ruido fondo son restadas de cada canal de ensayo. Las intensidades de ruido de fondo se obtienen midiendo las intensidades de las emisiones durante los mismos períodos de tiempo a partir de pocillos de ensayo, tratados de manera idéntica, en los que no hay células. A continuación, la respuesta, como una función del tiempo, es mostrada como las relaciones obtenidas usando 10 la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{Intensidad}_{460\text{ nm}} - \text{Ruido de fondo}_{460\text{nm}})}{(\text{Intensidad}_{580\text{ nm}} - \text{Ruido de fondo}_{580\text{nm}})}$$

- 15 Los datos son reducidos adicionalmente calculando las relaciones (R_i) inicial y (R_f) final. Estos son los valores promedio de la relación durante parte o la totalidad del período de pre-estimulación, y durante los puntos de muestreo durante el período de estimulación. A continuación, se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f / R_i$. Para las ventanas temporales de análisis de re-adición de Na^+ , el valor de referencia es de 2-7 segundos y la respuesta final es muestreada a 15-24 segundos.

- 20 Las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan tal como se ha indicado anteriormente. La actividad antagonista A del compuesto se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

25

en la que R es la relación de respuesta del compuesto de ensayo

Soluciones [mM]

Solución de Baño Nº 1: NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH

- 30 Solución de Baño Nº 2: TMA-Cl 160, CaCl₂ 0,1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con KOH (concentración final de K ~ 5 mM)

CC2-DMPE: Preparada como una solución de almacén de 5 mM en DMSO y almacenada a -20°C

DiSBAC₂ (3): Preparado como una solución de almacén de 12 mM en DMSO y almacenado a -20°C

ABSC1: Preparado como una solución de almacén de 200 mM en H₂O destilada y almacenado a temperatura ambiente

Cultivo celular

- 35 Células CHO son cultivadas en DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco, GibcoBRL #10569-010) complementado con 10% FBS (suero bovino fetal, calificado; GibcoBRL #16140-071) y 1% de Pen-Strep (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL #15140-122). Las células son cultivadas en matraces con tapas con ranuras, con una humedad del 90% y 10% de CO₂, hasta una confluencia del 100%. Normalmente, son divididas mediante trypsinización 1:10 ó 1:20, dependiendo de las necesidades de programación, y son cultivadas durante 2-3 días antes de la siguiente 40 división.

Procedimiento óptico de ensayo de potencial de membrana VIPR® con estimulación eléctrica

A continuación se muestra un ejemplo de la manera en la que se mide la actividad de inhibición de NaV1.3 usando el procedimiento óptico de potencial de membrana # 2. Otros subtipos se llevan a cabo, en una manera similar, en una línea celular que expresa el NaV de interés.

- 45 Células HEK293, que expresan NaV1.3 de manera estable, son colocadas en placas de microtitulación de 96 pocillos.

Después de un período de incubación apropiado, las células son teñidas con tintes sensibles al voltaje CC2-DMPE/DiSBAC₂ (3), tal como se indica a continuación.

Reactivos:

100 mg/mL de Pluronic F-127 (Sigma # P2443), en DMSO seco

5 10 mM DiSBAC₂ (3) (Aurora #00-100-010) en DMSO seco

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) en DMSO seco

200 mM ABSC1 en H₂O

Solución salina de Hank balanceada (Hyclone #SH30268.02), complementada con HEPES 10 mM (Gibco #15630-080)

Protocolo de carga:

10 **2X CC2-DMPE = 20 µM-CC2 DMPE:** 10 mM CC2-DMPE es agitado vorticialmente con un volumen equivalente de 10% pluronic, seguido por agitación vortical en la cantidad necesaria de HBSS que contiene 10 mM HEPES. Cada placa de células requerirá 5 mL de 2X CC2-DMPE. Se añaden 50 µL de 2X CC2-DMPE a los pocillos que contienen células lavadas, resultando en una concentración de tinción final de 10 µM. Las células son tintadas durante 30 minutos en la oscuridad, a temperatura ambiente.

15 **2X DiSBAC₂ (3) con ABSC1 = 6 µM DiSBAC₂ (3) y 1 mM ABSC1:** La cantidad necesaria de 10 mM DiSBAC₂ (3) es añadida a un tubo cónico de 50 mL y es mezclada con un 1 µL de Pluronic al 10% por cada mL de solución a preparar y se somete a agitación vortical. A continuación, se añade HBSS/HEPES para obtener una solución 2X. Por último, se añade ABSC1.

20 La solución 2X DiSBAC₂ (3) puede ser usada para solvatar las placas de compuesto. Obsérvese que las placas de compuesto se preparan a una concentración 2X del fármaco. La placa tintada es lavada de nuevo, dejando un volumen residual de 50 µL. Se añade 50 µL/pocillo de 2X DiSBAC₂ (3) con ABSC1. Tintar durante 30 minutos, en la oscuridad, a temperatura ambiente.

25 El instrumento de estimulación eléctrica y los procedimientos de uso se describen en ION Channel Assay Methods PCT/US01/21652., incorporada a la presente memoria, por referencia. El instrumento comprende un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para excitar el tinte de cumarina mientras, simultáneamente, registra las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje, y un dispositivo para la inserción de electrodos en un pocillo. Bajo un control de ordenador integrado, este instrumento pasa los protocolos de estímulos eléctricos, programados por el usuario, a las células en el interior de los pocillos de la placa de microtitulación.

30 Reactivos

Tampón de ensayo Nº 1

140 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM glucosa, pH 7,40, 330 mOsm

Pluronic de almacén (1000X): 100 mg/mL pluronic 127 en DMSO seco

Oxonol de almacén (3333X): 10 mM DiSBAC₂ (3) en DMSO seco

35 Cumarina de almacén (1000X): 10 mM CC2-DMPE en DMSO seco

ABSC1 de almacén (400X): 200 mM ABSC1 en agua

Protocolo de ensayo

Insertar o usar los electrodos en cada pocillo a ensayar.

40 Usar el amplificador controlado por corriente para suministrar impulsos de onda de estimulación durante 3 s. Se realiza un registro de dos segundos de pre-estímulo para obtener las intensidades sin estímulo. Se realiza un registro de cinco segundos post-estimulación para examinar la relajación al estado de reposo.

Análisis de Datos

Los datos son analizados y mostrados como relaciones normalizadas de intensidades de emisión, con ruido de fondo restado, medidas en los canales 460 nm y 580 nm. A continuación, las intensidades de ruido fondo son restadas de

cada canal de ensayo. Las intensidades de ruido fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de pocillos de ensayo, tratados de manera idéntica, en los que no hay células. La respuesta, como una función del tiempo, es mostrada, entonces, como las relaciones obtenidas usando la fórmula siguiente:

5

$$R(t) = \frac{(\text{Intensidad}_{460\text{ nm}} - \text{Ruido de fondo}_{460\text{ nm}})}{(\text{Intensidad}_{580\text{ nm}} - \text{Ruido de fondo}_{580\text{ nm}})}$$

10 Los datos son reducidos adicionalmente calculando las relaciones (R_i) inicial y (R_f) final. Estos son los valores promedio de la relación durante parte o la totalidad del período de pre-estimulación, y durante los puntos de muestreo durante el período de estimulación. A continuación, se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f / R_i$.

15 Las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan tal como se ha indicado anteriormente. La actividad antagonista A del compuesto se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

en la que R es la relación de respuesta del compuesto de ensayo

20 Ensayos electrofisiológicos para inhibición y actividad NaV de los compuestos de ensayo

25 Se usó la electrofisiología de pinzamiento zonal de membrana para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Neuronas de ratas fueron aisladas a partir de ganglios de la raíz dorsal y fueron mantenidas en cultivo durante 2 a 10 días, en presencia de NGF (50 ng/mL) (el medio de cultivo consistía en NeurobasalA, complementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de pequeño diámetro (nociceptoras, 8-12 μm de diámetro) han sido identificadas visualmente y ensayadas con electrodos de vidrio de punta fina, conectados a un amplificador (Axon Instruments). El modo "pinzamiento de voltaje" ha sido usado para evaluar el valor IC50 del compuesto, manteniendo las células a -60 mV. Además, el modo "pinzamiento de corriente" ha sido empleado para ensayar la eficacia de los compuestos en la generación de un potencial acción de bloqueo en respuesta a las inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

30 Ensayo PINZA DE VOLTAJE en neuronas DRG

35 Las corrientes de sodio, resistentes a TTX, fueron registradas a partir de somata DRG usando la variación de células completas de la técnica de pinzamiento zonal de membrana. Los registros se realizaron a temperatura ambiente (22°C) con electrodos de vidrio de borosilicato, con paredes gruesas, (WPI, resistencia 3,4 MΩ) usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments). Después de establecer la configuración de célula completa, se esperó durante aproximadamente 15 minutos a que la solución de la pipeta se equilibrara en el interior de la célula antes de empezar el registro. Las corrientes fueron filtradas, con filtro pasa baja, entre 2-5 kHz y fueron muestreadas digitalmente a 10 kHz. La resistencia en serie fue compensada al 60-70% y fue supervisada continuamente durante el experimento. El potencial de unión líquida (-7 mV) entre la solución de pipeta intracelular y la solución de registro externa no se tuvo en el análisis de los datos. Las soluciones de ensayo fueron aplicadas a las células con un sistema de perfusión rápido, accionado por gravedad, (SF-77, Warner Instruments).

40 Las relaciones dosis-respuesta fueron determinadas en el modo de pinza de voltaje, despolarizando repetidamente la célula del potencial de soporte específico del experimento a un potencial de ensayo de +10 mV, cada 60 segundos. Se permitió que los efectos de bloqueo se estabilizasen antes de proceder a la concentración de ensayo siguiente.

45 Soluciones

Solución intracelular (en mM): Cs-F (130), NaCl (10), MgCl₂ (1), EGTA (1,5), CaCl₂ (0,1), HEPES (10), glucosa (2), pH = 7,42, 290 mOsm.

Solución extracelular (en mM): NaCl (138), CaCl₂ (1,26), KCl (5,33), KH₂PO₄ (0,44), MgCl₂ (0,5), MgSO₄ (0,41),

NaHCO₃ (4), Na₂HPO₄ (0,3), glucosa (5,6), HEPES (10), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,1), TTX ($0,25 \times 10^{-3}$).

Ensayo de PINZA DE CORRIENTE para la actividad de inhibición de canales NaV de los compuestos

Se aplicó un pinzamiento de corriente a las células en una configuración célula completa con un amplificador Multiplamp 700A (Axon Inst.). Se llenaron pipetas de borosilicato (4-5 Mohm) con (en mM): 150 K-gluconato, 10 NaCl, 0,1 EGTA, 20 Hepes, 2 MgCl₂, (tamponando a pH 7,34 con KOH). Las células fueron bañadas en (en mM): 140 NaCl, 3 KCl, 1 MgCl₂, 1 CaCl₂ y 10 Hepes). El potencial de la pipeta se puso a cero antes de la formación del sello; los potenciales de unión líquida no fueron corregidos durante la adquisición. Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

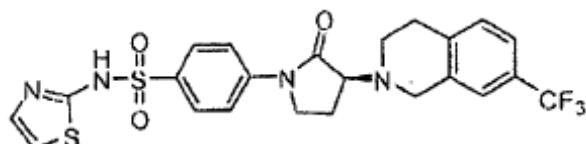
Los compuestos ejemplares de la Tabla 2, en la presente memoria, son activos contra uno o más canales de sodio, según se mide usando los ensayos descritos anteriormente, en la presente memoria, tal como se muestra en la Tabla 4.

Contenedores IC50/EC50:+++ <= 0,5 < ++ <= 5,0 < +	
Porcentaje de Actividad en contenedores:+<=25,0<++<=100,0<+++	
Nº de compuesto	IC50 en contenedor
1	+++
2	+++

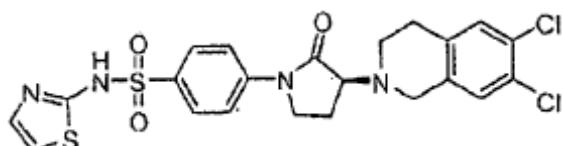
Pueden realizarse muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en la presente memoria, sin alejarse del ámbito de aplicación, tal como es evidente para las personas con conocimientos en la materia. Las realizaciones específicas descritas en la presente memoria se proporcionan solo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre



y



2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso como medicamento para tratar o disminuir la severidad de un dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastorno psiquiátrico, tal como ansiedad y depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastorno del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cabeza o dolor de cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el ejercicio o el estrés, palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastro-intestinal abnormal.

4. Uso según la reivindicación 3 para tratar o disminuir la severidad del dolor de cáncer de fémur, dolor óseo crónico no maligno, artritis reumatoide, osteoartritis, estenosis espinal, dolor neuropático de espalda baja, dolor neuropático de espalda baja, síndrome de dolor miofascial, fibromialgia, dolor de articulación temporomandibular, dolor visceral crónico, incluyendo, abdominal, de páncreas, dolor de IBS, cefalea crónica y aguda, migraña, cefalea tensional, incluyendo, cefaleas en racimos, dolor neuropático crónico y agudo, incluyendo, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada a VIH, neuralgia del trigémino, neuropatía de Charcot-Marie Tooth, neuropatías sensoriales hereditarias, lesión de nervios periféricos, neuromas dolorosos, descargas ectópicas proximales y distales, radiculopatía, dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor neuropático inducido por radioterapia, dolor post-mastectomía, dolor central, dolor de lesión de la médula espinal, dolor post-accidente cerebrovascular, dolor talámico, síndrome de dolor regional complejo, dolor de miembro fantasma, dolor intratable, dolor agudo, dolor agudo post-operatorio, dolor musculoesquelético agudo, dolor en las articulaciones, dolor mecánico lumbar, dolor de cuello, tendinitis, lesiones por lesión/ejercicio, dolor visceral agudo, incluyendo, dolor abdominal, pielonefritis, apendicitis, colecistitis, obstrucción intestinal, hernias, dolor de pecho, incluyendo, dolor cardíaco, dolor pélvico, dolor de cólico renal, dolor obstétrico agudo, incluyendo, dolor del parto, dolor por incisión de cesárea, dolor inflamatorio agudo, dolor por quemaduras y trauma, dolor agudo intermitente, incluyendo, endometriosis, dolor agudo por herpes zoster, anemia de células falciformes, pancreatitis aguda, dolor episódico, dolor orofacial, incluyendo dolor de sinusitis, dolor dental, dolor de esclerosis múltiple (MS), dolor en la depresión, dolor de la lepra, dolor de enfermedad de Behcet, adiposis dolorosa, dolor flebítico, dolor de Guillain-Barre, piernas dolorosas y pies inquietos, síndrome de Haglund, dolor de eritromelalgia, dolor de enfermedad de Fabry, enfermedad de la vejiga y urogenital, incluyendo, incontinencia urinaria, hiperactividad de vejiga, síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial (CI), o prostatitis, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), de tipo I y tipo II, o dolor inducido por angina.