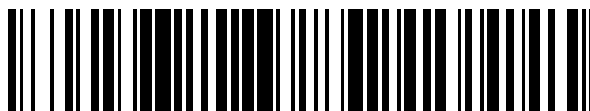


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 093**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2001 E 01918874 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1292577**

54 Título: **Pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo como bloqueantes de los canales de sodio**

30 Prioridad:

24.03.2000 US 191757 P

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

13.03.2013

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
122 BOULEVARD DE LA PETRUSSE
2230 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:

**HOKENKAMP, DERK;
NGUYEN, PHONG y
YANG, JI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 398 093 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

Pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo como bloqueantes de los canales de sodio

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención está en el campo de la química médica. En particular, la invención se refiere a pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo, y al descubrimiento de que estos compuestos son anticonvulsivos y actúan como bloqueantes de los canales de sodio (Na^+).

Técnica anterior relacionada

15 Se ha demostrado que varias clases de fármacos terapéuticamente útiles, incluyendo anestésicos locales tales como lidocaína y bupivacaína, antiarrítmicos tales como propafenona y amiodarona, y anticonvulsivos tales como lamotrigina, fenitoína y carbamazepina, comparten un mecanismo de acción común bloqueando o modulando la actividad de los canales de Na^+ (Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65 (1987)). Se cree que cada uno de estos agentes actúa interfiriendo con el influjo rápido de iones Na^+ .

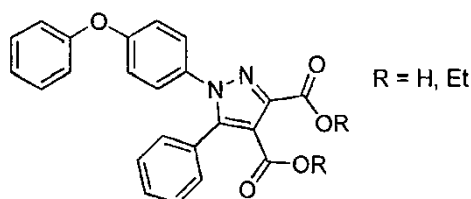
20 Recientemente, se ha demostrado que otros bloqueantes de los canales de Na^+ tales como BW619C89 y lifarizina son neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal y están actualmente en ensayos clínicos (Graham *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, British J. Pharmacol. 115:1425-1432 (1995)).

25 La actividad neuroprotectora de los bloqueantes de los canales de Na^+ se debe a su eficacia en disminuir la concentración de glutamato extracelular durante la isquemia inhibiendo la liberación de este neurotransmisor de aminoácido excitotóxico. Estudios han demostrado que a diferencia de los antagonistas del receptor de glutamato, los bloqueantes de los canales de Na^+ previenen el daño hipóxico a la sustancia blanca de mamíferos (Stys *et al.*, J. Neurosci. 12:430-439 (1992)). Por tanto, pueden ofrecer ventajas para tratar determinados tipos de accidentes cerebrovasculares o traumatismo neuronal cuando el daño a los tractos de sustancia blanca es importante.

Otro ejemplo de uso clínico de un bloqueante de los canales de Na^+ es el riluzol. Se ha demostrado que este fármaco prolonga la supervivencia en un subconjunto de pacientes con ELA (Bensim *et al.*, New Engl. J. Med. 330:585-591 (1994)) y se ha aprobado posteriormente por la FDA para el tratamiento de ELA. Además de los usos clínicos mencionados anteriormente, carbamazepina, lidocaína y fenitoína se usan ocasionalmente para tratar el dolor neuropático, tal como el producido por neurología del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño al nervio (Taylor y Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16:309-316 (1995)), y se han usado carbamazepina y lamotrigina para el tratamiento de la depresión maníaca (Denicott *et al.*, J. Clin. Psychiatry 55: 70-76 (1994)). Además, basándose en varias similitudes entre dolor crónico y acúfenos (Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271-275 (1987)) se ha propuesto que los acúfenos deben considerarse como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, J. J. y Davies, E. W. Tip. 20: 12-18 (1999)). De hecho, se ha demostrado que lignocaína y carbamazepina son eficaces en el tratamiento de acúfenos (Majumdar, B. *et al.* Clin. Otolaryngol. 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95: 947-951 (1981)).

45 Se ha establecido que hay al menos de cinco a seis sitios en los canales de Na^+ sensibles a voltaje que se unen a neurotoxinas específicamente (Catterall, W.A., Science 242:50-61 (1988)). Los estudios han revelado además que antiarrítmicos terapéuticos, anticonvulsivos y anestésicos locales cuyas acciones están mediadas por canales de Na^+ , ejercen su acción interaccionando con el lado intracelular de los canales de Na^+ e inhibiendo alostéricamente la interacción con el sitio receptor de neurotoxina 2 (Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10:15-43 (1980)).

50 Cocco, M. T.; Maccioni, A.; Plumitallo, A.; Farmaco Ed.Sci.; 40: 1985; 272-284 describen los dos compuestos siguientes:



55 Se describen otros heterociclos sustituidos con arilo en Stefancich, G. *et al.* Arch.Pharm.(Weinheim Ger.) 323: 273-280 (1990) como agentes antimicóticos. Estos compuestos se describen en el apéndice A.

60 Hasta ahora no se han usado los compuestos de fórmula I para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales

de sodio en un mamífero.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere al descubrimiento de que pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo representados por la fórmula I actúan como bloqueantes de los canales de sodio (Na⁺).

10 La invención también se refiere al tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero que padece actividad en exceso de dichos canales administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento.

15 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula I para su uso en tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal tras isquemia global y focal; para tratar, prevenir o mejorar el dolor incluyendo dolor agudo y crónico, y dolor neuropático; tratar, prevenir o mejorar convulsiones y estados neurodegenerativos; tratar, prevenir o mejorar la depresión maníaca; usándose como anestésicos locales, antiarrítmicos, y para tratar acúfenos.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I como bloqueantes de los canales de sodio.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de daño neuronal tras isquemia global y focal, y para el tratamiento o la prevención de estados neurodegenerativos, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), para su uso en el tratamiento de acúfenos, como depresores antimaniacos, como anestésicos locales, como antiarrítmicos, como anticonvulsivos y para su uso en el tratamiento o la prevención de neuropatía diabética y para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo tanto dolor agudo como crónico y migraña.

30 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica útil para tratar trastornos sensibles al bloqueo de los canales de ion sodio, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en una mezcla con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Hasta ahora no se han notificado varios compuestos útiles en la presente invención. Por tanto, la presente invención también se refiere a pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo novedosos de fórmula I.

35 Se expondrán realizaciones y ventajas adicionales de la invención en la siguiente descripción, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas.

40 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención surge del descubrimiento de que los pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo de fórmula I actúan como bloqueantes de los canales de Na⁺. En vista de este descubrimiento, los compuestos de fórmula I son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo de los canales de ion sodio.

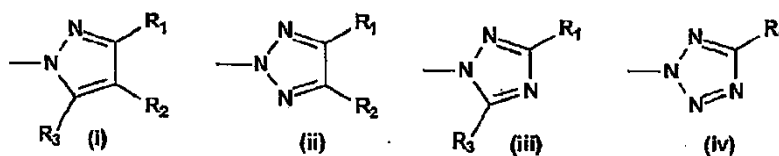
50 Los compuestos útiles en este aspecto de la presente invención son los pirazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos con arilo representados por la fórmula I:



o un solvato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

55 X es uno de O o S;

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:



R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, C(O)R₁₀ y SO₂R₁₀;

5 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), alquiltio C₁-C₆ y aminocarbonilo;

10 R₅, R₆, R₇, y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo(C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamida y alquiltiol C₁-C₆;

R₁₀ es amino o alquilo C₁-C₆.

15 Por tanto, la presente invención se refiere a proporcionar un compuesto de fórmula I para su uso en tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal tras isquemia global y focal; tratar, prevenir o mejorar el dolor incluyendo dolor agudo y crónico, y dolor neuropático; tratar, prevenir o mejorar convulsiones y estados neurodegenerativos; tratar, prevenir o mejorar la depresión maniaca; usándose como anestésicos locales, antiarrítmicos, y para tratar acúfenos.

20 La presente invención también se refiere a compuestos novedosos que tienen la fórmula I tal como se describió anteriormente; siempre que:

1) cuando Het es (ii), y X es O, entonces R₁₀ no es alquilo.

25 Los grupos R₅-R₈ ocupan cada uno el lugar de un átomo de hidrógeno que estaría presente de otro modo en cualquier posición en el anillo de arilo al que se une el grupo R.

30 Preferiblemente, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo (preferiblemente cloro o fluro), haloalquilo(C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamido y alquiltiol C₁-C₆.

35 Un grupo de compuestos preferidos que se encuentra dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que R₁ es C(O)R₁₀ o SO₂R₁₀, en los que R₁₀ se define anteriormente, y es más preferiblemente amino o alquilo C₁-C₆. En este grupo de compuestos, X es más preferiblemente O o S, lo más preferiblemente O.

40 Especialmente preferido en este grupo son compuestos en los que R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno; R₂ y R₃ son ambos H; y R₇ y R₈ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo(C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamido y alquiltiol C₁-C₆.

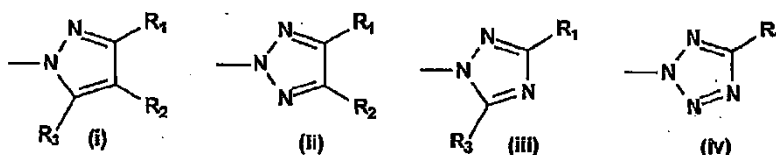
Otro grupo de compuestos preferidos incluye compuestos de fórmula I:



45 o un solvato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X es O o S, preferiblemente O;

50 Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:



preferiblemente (i) o (iii);

R, es C(O)R₁₀, o SO₂R₁₀ en los que R₁₀ es amino o alquilo C₁-C₆, más preferiblemente amino

5 R₁ es preferiblemente C(O)R₁₀, en el que R₁₀ es amino o alquilo C₁-C₆;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆,

10 siendo R₂ y R₃ preferiblemente hidrógeno; R₅ y R₆ son tal como se definió anteriormente y son preferiblemente hidrógeno; y R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo(C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamido y alquilthiol C₁-C₆.

15 Los compuestos preferidos a modo de ejemplo que pueden emplearse en este método de invención incluyen, sin limitación:

1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-[1,2,4]triazol;

20 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3-metilpirazol;

3-metil-1-(4-fenoxifenil)pirazol;

1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

25 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

30 1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxamida; y

1-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

35 Otro grupo de compuestos preferidos a modo de ejemplo que puede emplearse en esta invención incluyen 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-metilpirazol, 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida y 4-(4-fluorofenoxi)fenilpirazol.

Grupos arilo útiles son arilo C₆₋₁₄, especialmente arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo C₆₋₁₄ típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo.

40 Grupos cicloalquilo útiles son cicloalquilo C₃₋₈. Grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45 El término "heteroarilo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo; 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una red cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (siendo ejemplos de grupos heteroarilo: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrano, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazonilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

50 Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

55 Los grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ ramificados o de cadena lineal, más preferiblemente grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo C₁₋₁₀ típicos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo. También se contempla un grupo trimetileno sustituido en dos posiciones contiguas en el anillo de benceno de los compuestos de la invención.

60 Grupos alqueno útiles son grupos alqueno C₂₋₆, preferiblemente alqueno C₂₋₄. Los grupos alqueno C₂₋₄ típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y sec-butenilo.

Grupos alquino útiles son grupos alquino C₂₋₆, preferiblemente alquino C₂₋₄. Los grupos alquino C₂₋₄ típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

65 Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₄ mencionados anteriormente. Los valores útiles incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

- Los grupos arilalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo C_{2-4} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} mencionados anteriormente.
- 5 Los grupos arilalquinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} mencionados anteriormente. Los valores útiles incluyen feniletinilo y fenilpropinilo.
- 10 Los grupos heteroariloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- 15 Los grupos heteroariloalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo C_{2-4} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- Los grupos heteroariloalquinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- 20 Los grupos cicloalquilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente.
- Los grupos haloalquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y triclorometilo.
- 25 Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos con hidroxilo, por ejemplo grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.
- 30 Los grupos alcoxilo útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente.
- Los grupos alquiltio útiles incluyen azufre sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente.
- 35 Grupos acilamino útiles son cualquier acilo C_{1-6} (alcanoílo) unido a un nitrógeno de amino, por ejemplo acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido así como grupos acilo C_{2-6} sustituidos con arilo.
- Grupos aciloxilo útiles son cualquier acilo C_{1-6} (alcanoílo) unido a un grupo oxi (-O-), por ejemplo acetoxilo, propionóloxilo, butanoíloxilo, pentanoíloxilo, hexanoíloxilo y similares.
- 40 El término heterociclo se usa en el presente documento para significar un sistema de anillos monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, y S, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, el nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se condensa con un anillo de benceno, y en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en un átomo de carbono o en un nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirazolidina, benzodiazepinas y similares.
- 45 Los grupos heterocicloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente.
- 50 Grupos alquilamino y dialquilamino útiles son $-NHR_{20}$, y $-NR_{20}R_{21}$, siendo R_{20} y R_{21} grupos alquilo C_{1-10} .
- El grupo aminocarbonilo es $-C(O)NH_2$.
- 55 Grupos alquilaminocarbonilo útiles son grupos carbonilo sustituidos con $-NHR_{20}$ y $-NR_{20}R_{21}$, siendo R_{20} y R_{21} grupos alquilo C_{1-10} tal como se definió anteriormente.
- Los grupos alquiltiol útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente sustituidos con un grupo -SH.
- 60 Los grupos alquilsulfinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente unidos a un sulfinilo (-SO-).
- Los grupos alquilsulfonilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados anteriormente unidos a un sulfonilo (-SO₂-).
- 65 Un grupo carbamoiloxilo es $-O-C(O)-NH_2$.

Un grupo carboxilo es -COOH.

Un grupo azido es -N₃.

5 Un grupo ureido es -NH-C(O)-NH₂.

Un grupo amino es -NH₂.

10 Un grupo amida es un radical orgánico que tiene -N-HC(O)- como grupo funcional.

15 Se entiende que la invención dada a conocer en el presente documento abarca todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácido tales como arginato, asparinato, glutamato y similares.

20 -amidas de

25 Los compuestos dados a conocer pueden tener productos metabólicos *in vivo*. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Tales productos pueden producirse mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente preparando un compuesto radiomarcado, administrándolo por vía parental en una dosis detectable a un animal tal como a la rata, ratón, cobaya, mono, o el hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

35 Los compuestos dados a conocer pueden marcarse de manera isotópica teniendo uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferentes. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente.

40 Algunos de los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. También se entiende que la presente invención abarca mezclas racémicas, mezclas de formas resueltas de las mismas, así como los enantiómeros individuales que pueden separarse según métodos que los expertos en la técnica conocen bien. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende incluir ambos isómeros geométricos E y Z. También se pretenden que todos los tautómeros estén abarcados por la presente invención.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares de entre sí (diastereómeros).

50 El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes.

55 El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no puede superponerse en su imagen especular y por tanto es ópticamente activa en la que el enantiómero gira el plano de luz polarizada en un sentido y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en el sentido opuesto.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

60 El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o empobrecimiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula. El término "exceso enantiomérico" se refiere a una mezcla en la que un enantiómero está presente en una concentración mayor que su molécula de imagen especular.

65 Puesto que los compuestos de fórmula I son bloqueantes de los canales de sodio (Na⁺), varias enfermedades y estados mediados por influjo de ion sodio pueden tratarse empleando estos compuestos. Por tanto, la invención se refiere a un método de tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal asociada con accidente cerebrovascular, isquemia global y focal, traumatismo del SNC, hipoglicemia y cirugía, traumatismo de médula espinal; así como

tratar o mejorar enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, tratar o mejorar la ansiedad, convulsiones, glaucoma, migraña y espasmo muscular. Los compuestos de fórmula I también son útiles como agentes antiacúfenos, depresores antimaníacos, como anestésicos locales, y como antiarrítmicos; así como para tratar, prevenir o mejorar el dolor incluyendo dolor quirúrgico, crónico y neuropático.

5

En cada caso, los tratamientos requieren administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un bloqueante de los canales de sodio de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

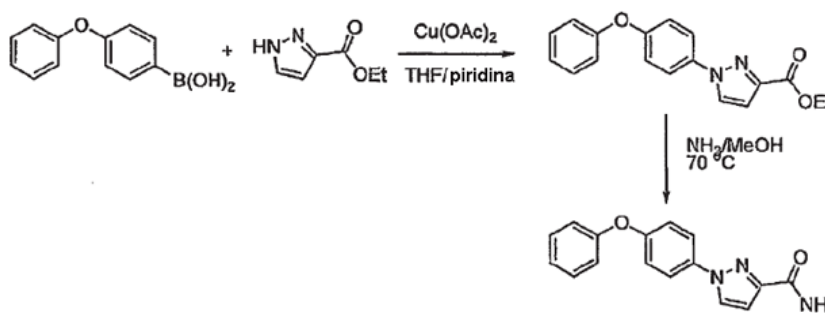
10 La invención también se refiere a compuestos tal como se representan por la fórmula I definida anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos sensibles al bloqueo de los canales de sodio en animales que padecen de los mismos.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

15

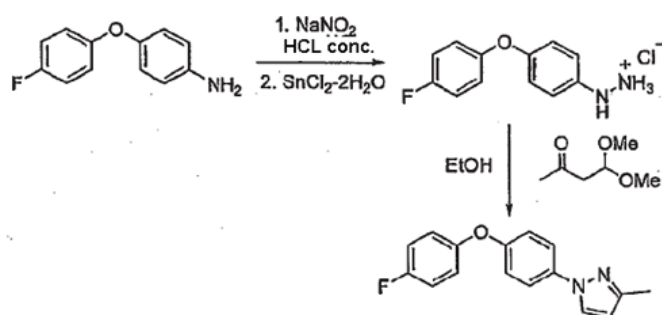
La síntesis de pirazoles de fórmula I puede prepararse tal como se muestra en los esquemas 1 y 2. Se realizó el acoplamiento de ácido borónico usando el procedimiento de Lam, Y. S. *et al.* Tetrahedron Lett. 39: 2941-2944 (1998).

Esquema 1



20

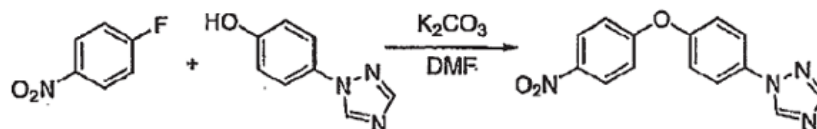
Esquema 2



25

Los triazoles de fórmula I pueden prepararse tal como se muestra en el esquema 3, empleando 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenol disponible comercialmente (síntesis de Lancaster).

Esquema 3



30

Los compuestos de fórmula I radiomarcados con ³H y ¹⁴C pueden usarse como radioligandos para su sitio de unión en los canales de sodio. Por ejemplo, un uso de los compuestos marcados es la caracterización de la unión al receptor específico. Otro uso de los compuestos marcados es una alternativa a las pruebas en animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. El ensayo del receptor se realiza a una concentración fijada de un

compuesto de fórmula I marcado y a concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo de competencia.

5 Los compuestos de fórmula I tritizados pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto de fórmula I mediante, por ejemplo, deshalogenación catalítica con tritio. Este método incluye hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno de manera adecuada de un compuesto de fórmula I con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritizados pueden encontrarse en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), capítulo 6. Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse empleando materiales de
10 partida que tienen un carbono ^{14}C .

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse mediante ensayos electrofisiológicos en neuronas del hipocampo disociadas para determinar la actividad del bloqueante de los canales de sodio. Estos compuestos también pueden someterse a ensayo para determinar la unión a canales de sodio dependientes de voltaje neuronal usando membranas de prosencéfalo de rata y [^3H]BTX-B.
15

Los canales de sodio son proteínas transmembrana grandes que se expresan en diversos tejidos. Son canales sensibles a voltaje y son responsables del rápido aumento de la permeabilidad de Na^+ en respuesta a despolarización asociada con el potencial de acción en muchas células excitables incluyendo células musculares, nerviosas y cardíacas.
20

Un aspecto de la presente invención es el descubrimiento del mecanismo de acción de los compuestos en el presente documento descrito como bloqueantes de los canales de Na^+ específicos. Basándose en el descubrimiento de este mecanismo, se contempla que estos compuestos son útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a isquemia global o focal, y para tratar o prevenir de enfermedades neurodegenerativas incluyendo ELA, ansiedad y epilepsia. También se espera que sean eficaces para tratar, prevenir o mejorar el dolor neuropático, dolor quirúrgico, dolor crónico y acúfenos. También se espera que los compuestos sean útiles como antiaritmicos, anestésicos y depresores antimaniacos.
25

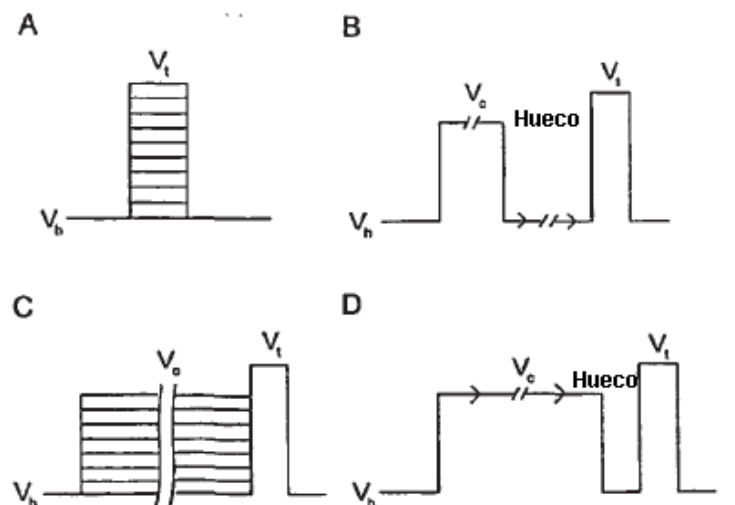
30 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que son bloqueantes de los canales de sodio sensibles a voltaje. Según la presente invención, los compuestos que tienen propiedades bloqueantes de los canales de sodio preferidas presentan una CI_{50} de aproximadamente 100 μM o menos en el ensayo electrofisiológico descrito en el presente documento. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una CI_{50} de 10 μM o menos. Lo más preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una CI_{50} de aproximadamente 1,0 μM o menos. Los compuestos de heteroarilo sustituido de la presente invención pueden someterse a prueba para determinar su actividad bloqueante de los canales de Na^+ mediante los siguientes ensayos electrofisiológico y de unión.
35

Ensayo electrofisiológico:

40 *Preparación de células:* Se establece de manera interna la línea celular HEK-293 (NalIA-B2) que expresa de manera estable la isoforma rBIIA de canales de Na^+ . Se cultivan las células usando técnicas convencionales, tal como se describió anteriormente (Verdoorn, T.A, *et al.*, *Neuron* 4:919-928 (1990)). Para la electrofisiología, se siembran en placas células sobre placas de Petri de 35 mm Cellware cubiertas previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson) a una densidad de $\sim 10^4$ células/placa en el día de la nueva siembra de cultivos confluentes. La experiencia ha sido que las células son adecuadas para su registro durante 2-3 días tras la siembra en placa.
45

Registros de pinzamiento zonal de corrientes de Na^+ sensibles a voltaje: Se realizan registros de pinzamiento de voltaje de células completas usando técnicas de pinzamiento zonal convencionales (Hamill *et al.*, *Pflugers Arch.* 391:85-100 (1981)) con un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). Se superfunde de manera continua la cámara de registro con la disolución externa (NaCl 150 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4 ajustado con NaOH , osmolalidad -320 mmol/kg) a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min. Se sacaron las pipetas de registro de los capilares de pared gruesa (WPI, Sarasota, FI) y se pulieron al fuego. Las resistencias de la pipeta oscilan entre 1 y 3 M Ω cuando se cargan las pipetas con disolución interna que contiene (en mM): CsF 130, NaCl 20, MgCl_2 2, EGTA 10, HEPES 10, pH ajustado a 7,4 con CsOH , osmolalidad ~ 310 mmol/kg. Se aplican fármacos y lavados intermedios a través de una matriz lineal de tuberías de flujo (Drummond Microcaps, 2 μL , longitud de 64 mm). Se disuelven los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una disolución madre de 30 mM, que se diluye posteriormente en la disolución externa para dar concentraciones finales de 0,1-100 μM . A la concentración más alta (1%), el DMSO inhibe el tamaño de la corriente de Na^+ sólo ligeramente. Se registran las corrientes a temperatura ambiente (22-25°C), se filtran a 3 kHz con un filtro Bessel de 8 polos activo (Frequency Devices, Haverhill, MA), se digitalizan a intervalos de 10-50 μs , y se almacenan usando la interfaz analógica/digital Digidata 1200 con software Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Se cancela la resistencia en serie normalmente hacia el $\sim 75\%$ cuando es necesario.
50
55
60

65 Los siguientes protocolos de pulso de voltaje se usan para evaluar la potencia y cinética de inhibición de los canales de Na^+ mediante los compuestos (figura 1).



5 Figura 1. Protocolos de pulso de voltaje. A. curvas IV. C. inactivación en estado estacionario. B. cinética de represión. D. Transcurso de tiempo de unión.

Se usa la relación corriente-voltaje (curva IV), protocolo A, para notificar el voltaje al que se logra la corriente de Na⁺ hacia dentro máxima. Se usa este voltaje durante todo el experimento como voltaje de prueba, V_t. La curva de inactivación en estado estacionario (o, disponibilidad), protocolo C, se usa para obtener el voltaje al que se produce la inactivación casi completa de los canales de Na⁺ (≥95%); sirve como voltaje para condicionar el prepulso, V_c, durante todo el experimento. El protocolo B informa de lo rápido que se recuperan los canales de la inactivación a voltajes hiperpolarizados. Esto permite ajustar la duración del hueco de hiperpolarización que se usa en la medición de la cinética de unión de los compuestos a canales de Na⁺ inactivados (protocolo D). El canal que se reprime en condiciones de control es rápido (≥90% de recuperación durante los primeros 5-10 m). Si un fármaco retarda sustancialmente el procedimiento de represión, entonces se vuelve posible (protocolo D) medir de manera precisa la cinética de unión del inhibidor a canales inactivados así como la afinidad del estado estacionario (k₊ y K_i). Para estimar los valores de k₊, se representa gráficamente la reducción en las corrientes pico en ensayos sucesivos con duración de prepulso variable como una función de la duración de prepulso y la constante de tiempo (τ) medida mediante ajuste monoexponencial. Una representación gráfica de 1/τ como una función de concentración de antagonista permite calcular entonces las tasas de unión macroscópica de los antagonistas. Para determinar los valores de K_i se ajustan las curvas de inhibición parcial medida mediante respuestas fraccionales en estado estacionario con la ecuación logística:

$$I/I_{\text{control}} = 1/(1 + ([\text{antagonista}]/K_i)^p), \quad \text{Ec. 2}$$

25 en la que I_{control} es la corriente de Na⁺ máxima en ausencia de antagonista, [antagonista] es la concentración de fármaco, K_i es la concentración de antagonista que produce la mitad de la inhibición máxima, y p es el factor de pendiente.

30 Ensayo de unión *in vitro*:

Se determina la capacidad de los compuestos de la presente invención para modular o bien el sitio 1 o bien el sitio 2 de los canales de Na⁺ tras los procedimientos descritos completamente en Yasushi, J. Biol. Chem. 261:6149-6152 (1986) y Creveling, Mol. Pharmacol. 23:350-358 (1983), respectivamente. Se usan membranas de prosencéfalo de rata como fuentes de proteínas de canales de Na⁺. Se realizan los ensayos de unión en cloruro de colina 130 μM a 37°C durante 60 minutos de incubación con [³H] saxitoxina y [³H] batracotoxina como radioligandos para el sitio 1 y sitio 2, respectivamente.

40 Farmacología *in vivo*:

Los compuestos de la presente invención pueden someterse a prueba para determinar la actividad anticonvulsiva *in vivo* tras inyección i.v., v.o. o i.p. usando varias pruebas de anticonvulsivo en ratones, incluyendo la prueba de convulsión por electrochoque máximo (MES). Se inducen convulsiones por electrochoque máximo en ratones NSA macho que pesan entre 15 y 20 g y ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g mediante aplicación

- de corriente (50 mA, 60 pulsos/s, 0,8 ms de ancho de pulso, 1 s de duración, D.C., ratones; 99 mA, 125 pulsos/s, 0,8 ms de ancho de pulso, 2 s de duración, D.C., ratas) usando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Los ratones se contienen agarrando la piel holgada en su superficie dorsal y se mantienen ligeramente electrodos corneales recubiertos con solución salina frente a las dos córneas. Se deja que las ratas se muevan libremente en la parte superior del banco y se usan electrodos de clip de oreja. Se aplica corriente y se observa a los animales durante un periodo de hasta 30 segundos para determinar la aparición de una respuesta extensora tónica de las extremidades traseras. Se define una convulsión tónica como una extensión de extremidades traseras en exceso de 90 grados con respecto al plano del cuerpo. Se tratan los resultados de manera cuántica.
- 5
- 10 Los compuestos pueden someterse a prueba para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina tal como se describe en Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985). Se usan ratones Swiss Webster NIH macho (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) en todos los experimentos. Se retira la comida en el día del experimento. Se colocan los ratones en recintos de Plexiglass durante al menos 1 hora para que se adapten al entorno. Tras el periodo de adaptación se pesan los ratones y se les administra o bien el compuesto de interés administrado i.p. o v.o., o bien el volumen apropiado de vehículo (Tween-80 al 10%). Quince minutos tras la dosificación i.p., y 30 minutos tras la dosificación v.o. se inyecta a los ratones formalina (20 µL de disolución de formaldehído al 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Se transfieren a los ratones a los recintos de Plexiglass y se monitorizan para determinar la cantidad de tiempo que pasan lamiendo o mordiendo la pata inyectada. Se registran los periodos de lamida y mordida en intervalos de 5 minutos durante 1 hora tras la inyección de formalina. Se realizan todos los experimentos de manera ciega durante el ciclo de luz. Se mide la fase inicial de la respuesta de formalina como lamida/mordida entre 0-5 min., y se mide la fase posterior desde 15-50 min. Se analizan las diferencias entre grupos tratados con vehículo y con fármaco mediante el análisis unidireccional de varianza (ANOVA). Se considera significativo un valor de $P \leq 0,05$. Puesto que se tiene actividad en el bloqueo de las fases aguda y segunda de la actividad de lamida de pata inducida por formalina, se consideran que los compuestos son eficaces para el dolor agudo y crónico.
- 15
- 20
- 25
- Los compuestos pueden someterse a prueba para determinar su potencial para el tratamiento del dolor crónico (actividades antialodínicas y antihiperálgicas) en el modelo de Chung de neuropatía periférica. Se anestesian ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g con halotano (1-3% en una mezcla del 70% de aire y el 30% de oxígeno) y se controla su temperatura corporal durante la anestesia a través del uso de una manta homeotérmica. Entonces se practica una incisión de línea media dorsal de 2 cm al nivel de L5 y L6 y se retraen los grupos de músculo paravertebral bilateralmente. Entonces se exponen los nervios espinales L5 y L6, se aíslan, y se ligan estrechamente con hilo de sutura de seda 6-0. Se realiza una operación simulada que expone los nervios espinales L5 y L6 contralaterales como control negativo.
- 30
- 35
- Alodinia táctil:* Se transfieren ratas a una jaula de prueba elevada con un suelo de malla de alambre y se deja que se aclimaten durante de cinco a diez minutos. Se aplican una serie de monofilamentos Semmes-Weinstein a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado tiene un peso en deformación de 9,1 g (valor de log de 0,96) y se aplica hasta cinco veces para comprobar si provoca una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada entonces se aplicaría el siguiente filamento más ligero en la serie hasta cinco veces para determinar si podría provocar una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores posteriores hasta que no haya respuesta y se registra el filamento más ligero que provoca una respuesta. Si el animal no tiene una respuesta de retirada del filamento de 9,1 g inicial entonces se aplican filamentos posteriores de peso aumentado hasta que un filamento provoque una respuesta y entonces se registra este filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada punto de tiempo para producir una determinación de umbral de retirada promedio. Se realizan pruebas antes de y a las 1, 2, 4 y 24 horas tras la administración del fármaco. Las pruebas de alodinia táctil e hiperálgia mecánica se realizan simultáneamente.
- 40
- 45
- Hiperálgia mecánica:* Se transfieren ratas a una jaula de prueba elevada con un suelo de malla de alambre y se deja que se aclimaten durante de cinco a diez minutos. Se toca con una aguja ligeramente afilada la superficie plantar de la pata trasera, lo que provoca una formación de hoyuelos sin penetrar la piel. La administración de la aguja para controlar las patas normalmente produce una reacción de encogimiento rápido, demasiado corta para medir el tiempo con un cronómetro y que arbitrariamente proporciona un tiempo de retirada de 0,5 s. La pata contralateral operada de los animales neuropáticos presenta una respuesta de retirada exagerada a la aguja afilada. Un tiempo de retirada máximo de diez segundos se usa como un tiempo de corte. Los tiempos de retirada para ambas patas de los animales se miden tres veces en cada punto de tiempo con un periodo de recuperación de cinco minutos entre aplicaciones. Se usan las tres mediciones para generar un tiempo de retirada promedio para cada punto de tiempo. Las pruebas de alodinia táctil e hiperálgia mecánica se realizan simultáneamente.
- 50
- 55
- 60 Los compuestos pueden someterse a prueba para determinar su actividad neuroprotectora tras isquemia global y focal producida en ratas o jerbos según los procedimientos descritos en Buchan *et al.* (Stroke, Suppl. 148-152 (1993)) y Sheardown *et al.* (Eur. J. Pharmacol. 236:347-353 (1993)) y Graham *et al.* (J. Pharmacol. Exp. Therap. 276:1-4 (1996)).
- 65 Los compuestos pueden someterse a prueba para determinar su actividad neuroprotectora tras lesión de médula espinal traumática según los procedimientos descritos en Wrathall *et al.* (Exp. Neurology 137:119-126 (1996)) e

Iwasaki *et. al.* (J. Neuro Sci. 134:21-25 (1995)).

Las composiciones dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es eficaz para lograr su fin pretendido. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la experiencia de la técnica. Normalmente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, por ejemplo seres humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al día de peso corporal del mamífero que está tratándose para epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, anestesia, arritmia, depresión maníaca y dolor. Para la inyección intramuscular, la dosis es de manera general aproximadamente la mitad de la dosis oral.

En el método de tratamiento o prevención de la pérdida neuronal en isquemia global y focal, traumatismo de cerebro y médula espinal, hipoxia, hipoglicemia, estado epiléptico y cirugía, el compuesto puede administrarse mediante inyección intravenosa a una dosis de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 10 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día como uno o más comprimidos conteniendo cada uno desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10, de manera conveniente de aproximadamente 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

Además de administrar el compuesto como un producto químico sin procesar, los compuestos de la invención pueden administrarse como parte de una preparación farmacéutica que contiene portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Preferiblemente, las preparaciones, particularmente las preparaciones que pueden administrarse por vía oral y que pueden usarse para el tipo de administración preferida, tal como comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas, y también preparaciones que pueden administrarse por vía rectal, tal como supositorios, así como disoluciones adecuadas para la administración mediante inyección o por vía oral, contienen desde aproximadamente el 0,01 hasta el 99 por ciento, preferiblemente desde aproximadamente el 0,25 hasta el 75 por ciento de compuesto(s) activo(s), junto con el excipiente.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de adición de ácido se forman mezclando una disolución del compuesto de heteroarilo particular de la presente invención con una disolución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas se forman mezclando una disolución del compuesto de heteroarilo de la presente invención con una disolución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a cualquier animal que puede experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Los principales entre tales animales son mamíferos, por ejemplo, seres humanos, aunque no se pretende que la invención se limite de ese modo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre su fin pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosificación administrada será dependiente de la edad, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, disolución o liofilización. Por tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras la adición de compuestos auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como sacáridos, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, puede añadirse agentes disgregantes tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. Los compuestos auxiliares son, sobre todo, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tal como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de comprimidos recubiertos de

azúcar con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a jugos gástricos. Para este fin, pueden usarse disoluciones de sacarido concentrado, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a jugos gástricos, se usan disoluciones de preparaciones de celulosa adecuada tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar, por ejemplo, para la identificación o para el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras preparadas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas preparadas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o se suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Las posibles preparaciones farmacéuticas, que pueden usarse por vía rectal, incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los principios activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua, por ejemplo, disoluciones alcalinas y sales solubles en agua. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintético, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativo, del método y las composiciones de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrada en terapia clínica y que son obvias para los expertos en la técnica están dentro del espíritu y el alcance de la invención.

1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-3-metilpirazol

a). Clorhidrato de 4-(4-fluorofenoxi)fenilhidrazina. Se enfrió una suspensión de 4-fluoro-4'-aminodifenil éter transformada en polvo finamente (2,00 g, 9,84 mmol) en 10 ml de agua en un baño de agua con hielo y se añadieron gota a gota 19,4 ml de HCl conc. a través de un embudo de adición. Se enfrió la mezcla resultante hasta -5°C en un baño de acetona con hielo y se añadió a la reacción gota a gota una disolución de nitrito de sodio (cristalina; 0,714 g, 10,3 mmol) en 8 ml de agua fría a una velocidad tal que la temperatura permaneció entre -5 y 0°C. Se trató una disolución de SnCl₂·2H₂O (6,66 g, 29,5 mmol) en 20 ml de HCl conc. a -20°C añadiéndose la mezcla de reacción en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. Se formó inmediatamente un ppt. y se agitó la mezcla resultante a -20°C durante 90 min. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó con EtOH frío (2 x 10 ml). Se continuó con la hidracina cruda, 2,36 g, sin purificación.

b). 1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-3-metilpirazol. Se trató una suspensión de la hidrazina (500 mg, 2,05 mmol) en 5,5 ml de EtOH/agua 1:1 con 300 µL (299 mg, 2,03 mmol) de acetilacetaldéhid-dimetilacetal al 90% y se calentó la mezcla resultante con una pistola de calentamiento durante 2 min. Se dejó que la reacción se enfriara y se extrajo con hexano (4 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10% /hexano) produciendo 134 mg (24%) del compuesto del título como un sólido de color blanco, pf 80-81°C. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,06-6,95 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

1-(4-Fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida y 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a). 3-Etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol y 5-etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol. A una suspensión de ácido 4-fenoxifenilborónico (1,70 g, 7,85 mmol), 3-pirazolcarboxilato de etilo (0,55 g, 3,92 mmol), acetato de cobre (II) (1,1 g, 5,89 mmol) y tamices moleculares de 4Å (pulverizada y se calentada a 200°C durante 2 h antes de su uso) en 30 ml de THF anhidro, se añadieron 0,6 ml de piridina. Se agitó la reacción al aire libre a temperatura ambiente durante 2 días y entonces se filtró y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 15%/hexano, produciendo 5-etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (R_f = 0,6, 55 mg, 4,6%) y 3-etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (R_f = 0,5, 125 mg, 10,3%).

b). 1-(4-Fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida. Se agitó una disolución de 3-etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (120 mg, 0,39 mmol) en 5 ml de una disolución 2 N de amoníaco en MeOH a ta durante 4 d. La CCF mostró reacción incompleta y se transfirió la disolución a un tubo sellado y se calentó a 70°C durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó mediante CCF preparativa, eluyendo con EtOAc al 50%/hexano, produciendo 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Rf = 0,26, 56 mg, 52%), pf 165-167°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H, pirazol), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H, fenilo), 7,71 (a, 1H, NH₂), 7,43 (m, 2H, fenoxilo), 7,39 (a, 1H, NH₂), 7,18 (m, 1H, fenoxilo), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H, fenilo), 7,07 (m, 2H, fenoxilo), 6,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H, pirazol).

A partir de 5-etoxicarbonil-1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (50 mg, 0,16 mmol), el método descrito anteriormente dio 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (25 mg, 55%), pf 142-144°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s a, 1H, NH₂), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H, pirazol), 7,54 (s a, 1H, NH₂), 7,42 (m, 2H, fenoxilo), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H, fenilo), 7,20 (m, 1H, fenoxilo), 7,08 (m, 2H, fenoxilo), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H, fenilo), 6,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H, pirazol).

1-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-[1,2,4]triazol

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,17 ml, 1,6 mmol), 4-[[1,2,4]triazol-1-il]fenol (0,26 g, 1,58 mmol) y carbonato de potasio (1,69 g, 12,2 mmol) en DMF durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 N), agua (2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo 1:1) y la recristalización en cloroformo/hexano proporcionó 165 mg (37%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo, pf 131-132°C. ¹H-RMN(CDCl₃): δ 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9 Hz, 2H).

Actividad anticonvulsiva de compuestos de la invención

La capacidad de compuestos de la presente invención de bloquear convulsiones inducidas por electrochoque máximo (MES) se determina tal como se describió anteriormente.

Se administra un compuesto de la presente invención v.o. a ratones 30 minutos antes del procedimiento de prueba. El compuesto presenta protección frente a MES con una DE₅₀ (la dosis que proporcionó protección al 50% de animales) de preferiblemente inferior a 10 mg/kg.

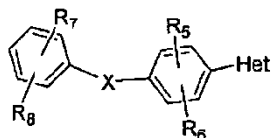
Actividad de 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida como anticonvulsivo, DE₅₀ i.v. frente a MES en ratón 0,7 mg/kg. 1-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-[1,2,4]triazol, DE₅₀ i.v. frente a MES 6,6 mg/kg. 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxamida, DE₅₀ i.v. frente a MES 10,0 mg/kg.

Actividad del compuesto de la invención como bloqueante de los canales de sodio

Se someten a prueba los compuestos de la invención en los ensayos electrofisiológicos y de unión descritos anteriormente y se produce inhibición dependiente de la dosis de corrientes de sodio dependientes del voltaje registrada en células HEK-293 que expresan de manera estable la isoforma rBIIA de los canales de Na⁺. El efecto bloqueante de los compuestos preferidos en corrientes de Na⁺ es sumamente sensible al voltaje de retención, lo que indica que los compuestos se unen a los canales de Na⁺ sensibles al voltaje en sus estados inactivados y tienen una potencia débil hacia los canales de Na⁺ en sus estados de reposo (Ragsdale *et al.*, Mol. Pharmacol. 40:756-765 (1991); Kuo y Bean, Mol. Pharmacol. 46:716-725 (1994)). La constante de disociación (K_d) del antagonista aparente de los compuestos preferidos para canales de sodio inactivado es inferior a 400 nM. Se sometió a prueba 1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida en la isoforma rBIIA de los canales de sodio y tuvo una K_i de 0,35 □M.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I:



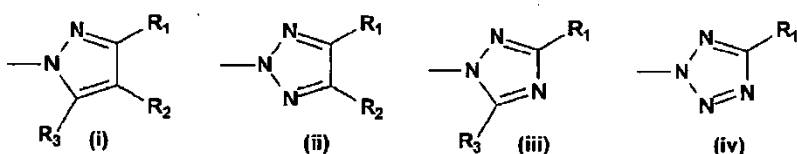
5

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es uno de O o S;

10

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:



15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, C(O)R₁₀ y SO₂R₁₀;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), alquiltio C₁-C₆ y aminocarbonilo;

20 R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), hidroxilalquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamido y alquiltio C₁-C₆;

R₁₀ es amino o alquilo C₁-C₆;

25

siempre que:

1) cuando Het es (ii), y X es O, entonces R₁₀ no es alquilo.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es C(O)R₁₀ o SO₂R₁₀.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno;

35

R₃ y R₂ son ambos H.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Het es (i).

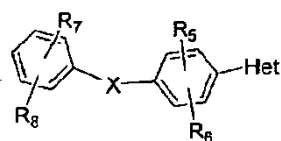
40 5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Het es (ii).

6. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Het es (iii).

7. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Het es (iv).

45

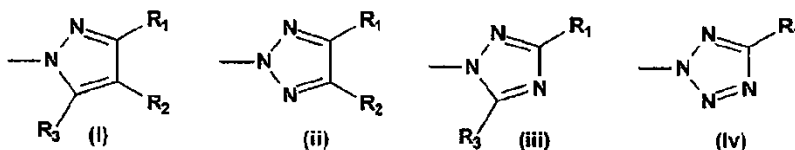
8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I:



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X es O o S;

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



10

R₁ es C(O)R₁₀, en el que R₁₀ es amino;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15 R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), hidroxilalquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), alcoxialquilo(C₁-C₆), nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxilo, tiol, aciloxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, carbonilamido y alquiltio C₁-C₆.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R₂ y R₃ son hidrógeno.

20

10. Compuesto según la reivindicación 8 ó 9, en el que R₅ y R₆ son hidrógeno.

11. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que X es O.

25 12. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3-metilpirazol;

30

1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-[1,2,4]triazol; o

35

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Composición farmacéutica, que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

40 14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero.

45 15. Uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal tras isquemia global y focal; tratar, prevenir o mejorar estados neurodegenerativos; tratar, prevenir o mejorar el dolor o acúfenos; tratar, prevenir o mejorar la depresión maníaca; proporcionar anestesia local; o tratar arritmias o tratar convulsiones.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que el medicamento es para tratar, prevenir o mejorar el dolor y dicho dolor es uno de dolor neuropático, dolor quirúrgico o dolor crónico.

50

17. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la fabricación de un medicamento para aliviar o prevenir la actividad de convulsiones en un mamífero.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de un trastorno

sensible al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero.

5 19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal tras isquemia global y focal; tratar, prevenir o mejorar estados neurodegenerativos; tratar, prevenir o mejorar el dolor o acúfenos; tratar, prevenir o mejorar la depresión maníaca; proporcionar anestesia local; o tratar arritmias, o tratar convulsiones.

10 20. Compuesto según la reivindicación 19, siendo el compuesto para su uso en tratar, prevenir o mejorar el dolor y dicho dolor es uno de dolor neuropático, dolor quirúrgico o dolor crónico.

21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en aliviar o prevenir la actividad de convulsiones en un mamífero.