

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 602**

51 Int. Cl.:

C07D 261/02	(2006.01)	C07D 307/81	(2006.01)
C07D 307/14	(2006.01)	C07D 235/14	(2006.01)
C07D 307/38	(2006.01)	A61K 31/341	(2006.01)
C07D 319/12	(2006.01)	A61K 31/422	(2006.01)
C07D 213/38	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)		
C07D 249/02	(2006.01)		
C07D 277/10	(2006.01)		
C07D 327/04	(2006.01)		
C07D 333/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04790126 .9**
96 Fecha de presentación: **05.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1673356**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54 Título: **Heterociclos de bencilaminoalquileo sustituidos**

30 Prioridad:
15.10.2003 EP 03023342

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2012

73 Titular/es:
**NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A.
VIA L. ARIOSTO, 21
20091 BRESSO (MI), IT**

72 Inventor/es:
**SALVATI, Patricia;
CACCIA, Carla;
MELLONI, Piero;
RESTIVO, Alessandra;
SABIDO DAVID, Cibebe y
VALLESE, Stefania, Nikem**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

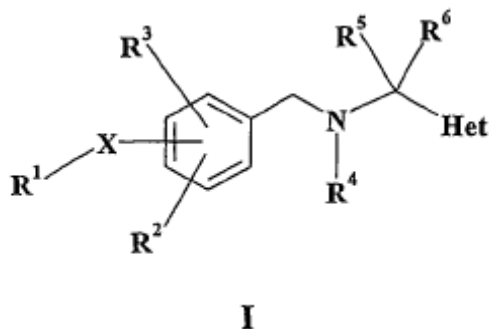
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 383 602 T3

DESCRIPCIÓN

Heterociclos de bencilaminoalquilenos sustituidos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I



en la que

X es oxígeno o azufre o un grupo NR^7 ;

R^1 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por fenoxi o fenilo, estando sustituido el fenoxi o el fenilo, opcionalmente, por uno o más de entre flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^2 , R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^4 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

R^5 , R^6 son, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, lineal o ramificado;

Het es un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterobíclico, saturado o insaturado, de ocho a diez miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos mono- o bíclicos sustituidos, opcionalmente, por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, hidroxilo o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

y las sales farmacéuticamente aceptables, que son activas como moduladores de los canales de sodio y/o calcio y/o como inhibidores selectivos de MAO-B y, por lo tanto, son útiles en la prevención, el alivio y la curación de una amplia gama de patologías, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urológicas, metabólicas y gastrointestinales, en las que se ha descrito que los mecanismos anteriores juegan un papel patológico.

Antecedentes de la invención

Antecedentes químicos

El documento WO 02/49993 divulga derivados heterocíclicos aril-sustituidos y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de una diversidad de trastornos inflamatorios y del sistema inmunológico. La patente US No. 4.145.439 describe bencil fenil éteres y su uso para combatir artrópodos, nematodos, hongos y bacterias. El documento WO 03/37865 describe la preparación de piridiniletil aminas y amidas y su uso como fármacos anticancerígenos. El documento WO 01/14331 describe la preparación de 4-amino-1-bencilpiperidinas(piperazinas) como agentes antimaláricos. En la patente US No. 5.318.988 se describen 2-aminometil-cromanos conjuntamente con su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC. En J. Indian Chem. Soc. 1987, 64, 169-171, se informa acerca de la síntesis de benzodioxolano-etilaminas. En Armyanskii Khimicheskii Zhurnal 1968, 21, 509-514, se describe la síntesis de derivados de benzodioxano como posibles sustancias adrenolíticas. En el documento WO 96/20191, se describe la preparación de derivados de 3-(N-aril y N-heterocicilaminometil)-indol y su uso contra enfermedades del SNC. En la patente FR 2.181.559 se describen derivados indol y su uso como agentes anticonvulsivos y analgésicos. En el documento WO 94/26738 se describen derivados y análogos de benzofuranilurea como inhibidores de ACAT. En el documento EP 534246 se describen derivados de bencilamino y su uso como agentes antiarrítmicos. En el documento WO 01/12604, se describen derivados de 2-piridilo como fungicidas.

Antecedentes biológicos

Es bien conocido que los canales de sodio juegan un papel importante en la red neuronal, transmitiendo impulsos eléctricos rápidamente a lo largo de las células y las redes celulares, coordinando, de esta manera, procesos superiores que van desde la locomoción a la cognición. Estos canales son grandes proteínas transmembrana, que son capaces de cambiar entre estados diferentes para permitir una permeabilidad selectiva para los iones de sodio. Para este proceso se necesita un potencial de acción para despolarizar la membrana y, por lo tanto, estos canales son controlados por voltaje. En los últimos años, se ha desarrollado una comprensión mucho mejor de los canales de sodio y los fármacos que interactúan con los mismos.

Ha quedado claro que una serie de fármacos, que tienen un mecanismo de acción desconocido, actúan en realidad modulando la conductancia de los canales de sodio, incluyendo anestésicos locales, antiarrítmicos de clase I y anticonvulsivos. Los bloqueadores de los canales de sodio neuronales han encontrado aplicación con su uso en el tratamiento de epilepsia (fenitoína y carbamazepina), trastorno bipolar (lamotrigina), prevención de neurodegeneración, y en la reducción del dolor neuropático. Diversos fármacos antiepilépticos que estabilizan la excitabilidad neuronal son eficaces en el dolor neuropático (gabapentina).

Además, se ha observado también un aumento en la expresión o la actividad de los canales de sodio en diversos modelos de dolor inflamatorio, lo que sugiere un papel de los canales de sodio en el dolor inflamatorio.

Los canales de calcio son proteínas de múltiples sub-unidades, que abarcan la membrana, que permiten la entrada controlada de iones de calcio en las células desde el fluido extracelular. Normalmente, los canales de calcio son dependientes del voltaje y se hace referencia a los mismos como canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC). Los VSCCs se encuentran en todo el sistema nervioso de los mamíferos, donde regulan actividades tan diversas como la excitabilidad celular, la liberación de transmisores, el metabolismo intracelular, la actividad neurosecretora y la expresión génica. Todas las células "excitables" en los animales, tales como las neuronas del sistema nervioso central (SNC), las células de los nervios periféricos y las células musculares, incluidas las de los músculos esqueléticos, los músculos cardíacos y los músculos lisos arteriales y venosos tienen canales de calcio dependientes de voltaje. Los canales de calcio desempeñan un papel central en la regulación de los niveles intracelulares de iones de calcio que son importantes para la viabilidad y la función celular. Las concentraciones intracelulares de iones calcio están implicadas en una serie de procesos vitales en los animales, tales como la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la actividad marcapasos y la secreción de hormonas. Se cree que los canales de calcio son relevantes en ciertos estados de enfermedad. Se cree que una serie de compuestos útiles en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos, ejercen sus efectos beneficiosos modulando las funciones de los canales de calcio dependientes de voltaje presentes en el músculo liso cardíaco y/o vascular. Los compuestos con actividad frente a los canales de calcio han estado implicados también en el tratamiento del dolor. En particular, se cree que los canales de calcio, de tipo N, (Cav2.2), responsables de la regulación de neurotransmisores, desempeñan un papel importante en la transmisión nociceptiva, tanto por su distribución en los tejidos, como por los resultados de diversos estudios farmacológicos. Esta hipótesis ha sido validada en la clínica por Zinocotide, un péptido derivado del veneno del caracol marino, Conus Magus. Una limitación en el uso terapéutico de este péptido es que tiene que ser administrado por vía intratecal en los seres humanos (Bowersox S. S. y Luther R. Toxicon, 1998, 36, 11, 1651-1658).

La monoamina oxidasa (MAO) es una proteína integral de la membrana mitocondrial externa y desempeña un papel importante en la inactivación in vivo de aminas derivadas de la dieta y biogénicas, tanto en el SNC como en los tejidos y neuronas periféricas. Se distinguen dos enzimas MAO en base a sus preferencias de sustrato y a su sensibilidad a la inhibición por el inhibidor de MAO, clorgilina:

- MAO de tipo A (MAO-A), que en el SNC humano es responsable de la desaminación de la serotonina y la noradrenalina. Las mayores concentraciones de MAO-A se encuentran en las neuronas catecolaminérgicas del locus ceruleus;
- MAO-B, que es responsable principalmente del catabolismo de la dopamina. En contraste con el cerebro de rata, la MAO-B es la forma principal en el SNC del conejillo de indias y del ser humano. Las altas concentraciones de MAO-B se encuentran en las neuronas serotoninérgicas del núcleo raquídeo y el hipotálamo posterior. La MAO-B nigral se encuentra principalmente en las células gliales.

La actividad de MAO-B (pero no la de MAO-A) en el SNC aumenta con la edad, tanto en seres humanos como en animales, quizás como resultado de la proliferación de células gliales asociada con la pérdida neuronal. También se ha informado acerca de niveles incrementados de MAO-B en placas de Alzheimer. Se ha informado acerca de un aumento de la actividad MAO-B de las plaquetas de sangre tanto en la enfermedad de Alzheimer (EA) como en la enfermedad de Parkinson (EP). La actividad de MAO-B se redujo en un 40% en el cerebro de las personas fumadoras: el uso de tabaco está asociado tanto con la enfermedad psiquiátrica como con un riesgo reducido de enfermedad de Parkinson.

La mayoría de los inhibidores de MAO-B investigados en la actualidad son irreversibles. La inhibición es muy persistente

(semanas), ya que sus efectos sólo pueden ser superados por la síntesis de novo de la enzima. El interés en la inhibición de MAO-B se vio estimulado, inicialmente, por el deseo de elevar las concentraciones reducidas de DA estriatal características de la enfermedad de Parkinson. Se esperaba un aumento de la concentración de DA en la hendidura sináptica como el efecto principal del tratamiento con un inhibidor selectivo de MAO-B. De esta manera, en la enfermedad de Parkinson, debería reducirse la necesidad de suministrar el precursor de DA, L-Dopa, la terapia dorada estándar de la enfermedad de Parkinson. Esto es deseable, ya que la L-Dopa, a pesar de la excelente mejoría inicial conseguida, está asociada a largo plazo con efectos secundarios cada vez más graves, incluyendo fluctuaciones motrices, disquinesia y distonía.

Además de la pérdida de neuronas colinérgicas, hay una disminución en los niveles de DA, noradrenalina y serotonina en los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La actividad MAO-B aumenta considerablemente en las plaquetas y regiones seleccionadas del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de MAO-B pueden actuar tanto reduciendo la formación de radicales de oxígeno como previniendo la descomposición de monoaminas y elevando, de esta manera, su nivel en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Se informó también acerca de resultados prometedores usando inhibidores de MAO-B para el tratamiento de la narcolepsia, el síndrome de Tourette/trastornos por déficit de atención, síntomas negativos de esquizofrenia, adicción a las drogas y obesidad.

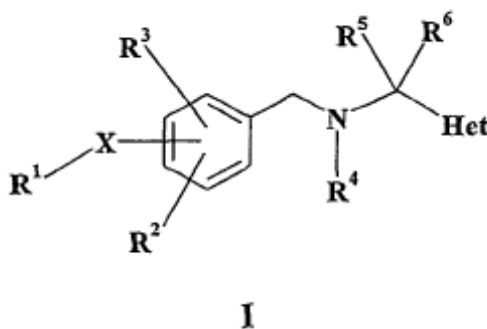
En conjunto, estos descubrimientos indican que los compuestos con bloqueo de los canales de sodio y/ calcio y/o inhibición de MAO-B tienen un alto potencial terapéutico en la prevención, alivio y curación de una amplia gama de patologías, incluyendo enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, urológicas, metabólicas y gastrointestinales, en las que se ha descrito que los mecanismos anteriores desempeñan un papel patológico.

Hay muchos artículos y patentes que describen antagonistas o moduladores de los canales de sodio y/o canales de calcio y/o inhibidores de MAO-B para el tratamiento o la modulación de una gran cantidad de trastornos, tal como su uso como anestésicos locales, antiarrítmicos, antieméticos, depresores antimaníacos, agentes para el tratamiento de depresión unipolar, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, inflamación, epilepsia, afecciones neurodegenerativas, muerte de células nerviosas, anticonvulsivos, dolor neuropático, migraña, inflamación e hiperalgesia aguda, enfermedad renal, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, trastornos del tracto urinario, trastornos de la motilidad gastrointestinal, parto prematuro, obesidad. Más adelante, se muestra una lista muy incompleta.

Una visión general amplia y completa de la técnica anterior se expone en el documento WO 03/057219 (y sus referencias), una selección adicional de la técnica anterior se expone en las siguientes referencias: Alzheimer, C. Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181; Vanegas, H.; Schaible, H. Pain 2000, 85, 9-18; patente US No. 5.051.403, patente US No. 5.587.454, patente US No. 5.863.952, patente US No. 6.011.035, patente US No. 6.117.841, patente US No. 6.362.174; Patente US No. 6.380.198, patente US No. 6.420.383, patente US No. 6.458.781, patente US No. 6.472.530, patente US No. 6.518.288, patente US No. 6.521.647, documentos WO 97/10210, WO 03/018561, WO 01/12176, WO 96/37199, patente US No. 6, 210,706.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a heterociclos de bencilaminometileno de la fórmula general (I) siguiente



en la que

X es oxígeno o azufre o un grupo NR⁷;

R^1 es alquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_8 sustituido por fenilo o fenoxi, tanto el fenoxi como el fenilo estando sustituidos, opcionalmente, por uno o más de entre flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ;

R^2, R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo hidroxilo, o alcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 ;

5 R^5, R^6 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , lineal o ramificado;

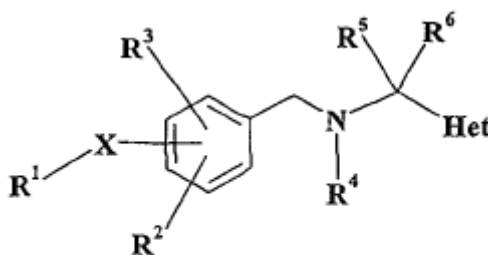
Het es un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterobíciclico, saturado o insaturado, de ocho a diez miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados, independientemente, de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos mono- o bíciclicos sustituidos, opcionalmente, por alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que:

- Het no puede ser indol (FR 2.181.559), benzo[b]furan (WO 94/26738), benzo[b]tiofeno (WO 94/26738), cromano (US 5.318.988), cuando R^5 y R^6 son ambos hidrógeno o 2-piridilo (WO 01/12604);
- cuando R^1 no está sustituido o está sustituido con bencilo, y R^2 y R^3 son hidrógeno, halógeno o alcoxi, R^4 es distinto de hidrógeno (US 4.145.439);
- cuando R^1 es propilo o butilo, R^2, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno y R^4 es hidrógeno, metilo o etilo, Het no puede ser 1,4-benzodioxano (Mndzhoyan et al. Armyanskii Khimicheskii Zhurnal 1968, 21, 509-514);
- cuando X- R^1 es un grupo para butiloxi y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser 2-tiofenilo, (US 4.623.662) o 4-(2,2'-dimetil)-piranilo (Arutyunian, SN et al. Armyanskii Khimicheskii zhurnal 1984, 37, 749-753);
- cuando X- R^1 es un grupo orto heptiloxi u octiloxi y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser 2-furilo (biblioteca comercial)
- cuando X- R^1 es un grupo orto O-(CH₂)_m-p-CF₃-fenilo, en la que m es un número entero de 1 a 3, y R^2, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser piridilo (EP 534246)

Los sustituyentes opcionales en el anillo fenilo pueden estar en cualquier posición. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propiónico, benzoico, cinámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malónico, fumárico, tartárico, cítrico y similares.

La invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula I



I

en la que

X es oxígeno o azufre o un grupo NR⁷;

R^1 es alquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_8 sustituido por fenilo o fenoxi, tanto el fenoxi como el fenilo estando sustituidos, opcionalmente, por uno o más de entre flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ;

R^2, R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo hidroxilo, o alcoxi C_1-C_6 ;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈;

R⁵, R⁶ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃, lineal o ramificado;

5 Het es un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterobíclico, saturado o insaturado, de ocho a diez miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados, independientemente, de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos mono- o bíclicos sustituidos, opcionalmente, por alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que:

- Het no puede ser un indol (FR 2.181.559), cromano (US 5.318.988), cuando R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno;
- 10 • cuando X- R¹ es un grupo orto O-(CH₂)_m-p-CF₃-fenilo, en la que m es un número entero de 1 a 3, y R², R³, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, Het no puede ser piridilo (EP 534246).

Para la preparación de un medicamento que tiene actividad moduladora de los canales de sodio y/o de calcio y/o actividad inhibidora selectiva de MAO-B.

15 Los compuestos de uso preferente de la invención son los compuestos de fórmula I, en la que R¹ es bencilo o alquilo C₅-C₈, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃, X es oxígeno y Het es furano, tetrahydrofurano, isoxazol, oxazol, tiofeno, pirano, dioxano, no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₃.

Los ejemplos de compuestos específicos de la invención son:

- (4-pentiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
- (4-heptiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
- 20 (R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
- (S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
- (R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
- (S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
- (R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
- 25 (S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
- (R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
- (S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
- (4-benciloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
- (4-benciloxi-bencil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
- 30 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
- [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
- [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
- [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
- (R)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
- 35 (S)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
- [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
- [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
- (R)(4-benciloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;

- (S)[4-benciloxi-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 5 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 10 (4-benciloxi-bencil)-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-3-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-4-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(imidazol-2-ilmetil)-amina;
 15 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(1-metil-imidazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-1H-triazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 20 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 25 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 30 (4-benciloxi-bencil)-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [2-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [3-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 35 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

[3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

5 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

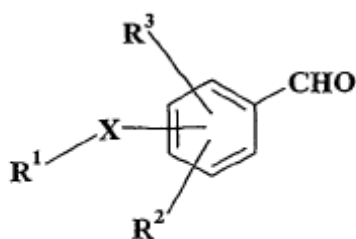
(S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(bencimidazol-2-ilmetil)-amina;

bien como un único isómero o como una mezcla de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los compuestos de la invención y sus sales pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende:

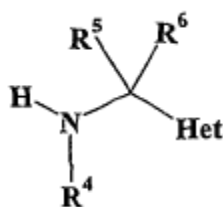
a) reacción de compuestos de fórmula II



II

en la que R¹, R², R³ y X son tal como se han definido anteriormente

20 con compuestos de fórmula III, en presencia de un agente reductor

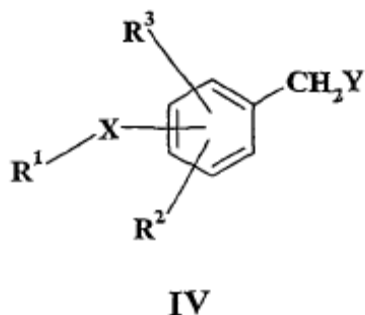


III

en la que R⁴, R⁵, R⁶ y Het son tal como se han definido anteriormente

obteniendo, de esta manera, un compuesto de fórmula I, o

30 b) reacción de compuestos de fórmula IV



en la que R^1 , R^2 , R^3 y X son tal como se han definido anteriormente e Y es un átomo halógeno o un grupo O-EWG, donde EWG significa un grupo aceptor de electrones, tal como, por ejemplo, grupos mesilo, tosilo o trifluoroacetilo, capaces de transformar el oxígeno al que están vinculados, en un buen grupo saliente con compuestos de fórmula III y, si se desea, convertir un compuesto de la invención en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable y/o, si se desea, convertir una sal en un compuesto libre.

Los compuestos II-IV son compuestos que están comercialmente disponibles o son preparados a partir de compuestos comercialmente disponibles, usando procedimientos bien conocidos.

Los compuestos de reacción de fórmula II con compuestos de fórmula III para proporcionar los compuestos de fórmula I es una reacción de aminación reductora, que puede ser llevada a cabo según procedimientos bien conocidos. Según una realización preferente de la invención, puede ser llevada a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, en un solvente orgánico adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, un alcohol inferior, en particular metanol, o en acetonitrilo, o en tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, en presencia de un agente reductor, siendo el más apropiado borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico. Ocasionalmente, se pueden añadir isopropilato de titanio IV y tamices moleculares a la mezcla de reacción, para facilitar la reacción.

En un compuesto de fórmula IV el halógeno es, preferentemente, bromo o yodo. La reacción de alquilación de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula III puede ser llevada a cabo en un solvente orgánico adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, en particular en etanol, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C.

La salificación opcional de un compuesto de la invención, así como la conversión de una sal en el compuesto libre, puede ser llevada a cabo por medio de procedimientos convencionales.

Cuando en los compuestos de la presente invención y en los productos intermedios de los mismos, hay grupos presentes, que necesitan ser protegidos antes de ser sometidos a las reacciones ilustradas anteriormente, los mismos pueden ser protegidos antes de hacerse reaccionar y, a continuación, pueden ser desprotegidos según procedimientos bien conocidos.

Farmacología

Los compuestos de la invención exhiben afinidades para los sitios de unión de los canales de sodio calcio y/o calcio, tal como se demuestra usando radioligandos selectivos en estudios de unión *in vitro*.

Los compuestos según la invención son bloqueadores de los canales de sodio y/o los canales de calcio dependientes de voltaje. Por lo tanto, estos compuestos desplazan la 3H-batractoxina (BTX) con una alta afinidad desde el sitio de unión en el canal de sodio, con el valor IC_{50} en el rango μM bajo o sub μM . De manera similar, los compuestos desplazan la 3H-nitrendipina desde el sitio de unión en el canal de calcio, con IC_{50} en el rango μM bajo o, más normalmente, en el rango sub μM , así como inhibiendo la entrada de calcio inducida a través de los canales de calcio mediante despolarización celular.

El bloqueo dependiente de voltaje de los canales de calcio y/o sodio por los compuestos de la invención ha sido demostrado también mediante un ensayo de fluorescencia de entrada de calcio y estudios electrofisiológicos.

La actividad moduladora de los canales de calcio de tipo N de los compuestos heterocíclicos de fórmula general I fue medida por medio de un ensayo de entrada de calcio basado en fluorescencia.

La actividad moduladora de los canales de sodio de los compuestos de fórmula general I fue medida por medio de ensayos electrofisiológicos usando la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos (TEVC) en oocitos de *Xenopus* que expresan el canal de Na Nav 1.3.

Dichas sustancias exhiben "dependencia de uso" cuando los canales de sodio están bloqueados, es decir, el bloqueo máximo de los canales de sodio sólo se consigue después de una estimulación repetida del canal de sodio. Consiguientemente, las sustancias se unen, preferentemente, a los canales de sodio que se activan de manera múltiple. Como resultado, las sustancias son capaces de actividad, preferentemente, en aquellas regiones del cuerpo que están sobre-estimuladas patológicamente, tal como se ilustra mediante los experimentos de fijación de membrana (W.A. Catteral, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65; 1987) que muestran que los compuestos según la invención bloquean el canal de sodio estimulado eléctricamente en una manera "dependiente del uso".

Como consecuencia de estos mecanismos, los compuestos de la invención son activos *in vivo* cuando son administrados oralmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg en una amplia gama de modelos animales y, en particular, en el ensayo MES de convulsiones inducidas eléctricamente, en el modelo de formalina de dolor persistente y en el modelo de carragenina de la inflamación.

Los compuestos de la presente invención, además de ser potentes bloqueadores de los canales de calcio y/o sodio, son capaces también de inhibir selectiva y reversiblemente la MAO-B, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los compuestos de la invención, que son potentes inhibidores de MAO-B (IC_{50} en el rango submicromolar) no tienen, generalmente, ningún efecto relevante sobre MAO-A. En estudios enzimáticos que usan membranas de cerebro de rata y sustratos radiomarcados selectivos, los compuestos son generalmente más de 1.000 veces más activos como inhibidores de MAO-B que como inhibidores de MAO-A. La inhibición de MAO-B por los compuestos no es dependiente del tiempo y la actividad enzimática se recupera totalmente después de unos lavados, como es típico para los inhibidores reversibles.

Tras la administración oral en ratones, los compuestos se comportan como inhibidores de MAO-B, potentes y reversibles, de acción corta, con recuperación completa de la actividad 24 horas después del tratamiento.

En vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático incluyen, y no se limitan a: neuropatía diabética, ciática, dolor inespecífico en la espalda baja, dolor en la esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia, tal como la neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino, y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

Los compuestos de la invención son útiles también para el tratamiento de dolor crónico. El dolor crónico incluye, y no se limita a, dolor crónico causado por inflamación o una afección inflamatoria relacionada, osteoartritis, artritis reumatoide o como secuela de una enfermedad, lesión aguda o trauma e incluye dolor de espalda superior o dolor de espalda inferior resultante de enfermedad de columna vertebral sistemática, regional o primaria (tal como radiculopatía), dolor de huesos (debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis en los huesos, o por razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado con lesión de la médula espinal, dolor torácico cardíaco, dolor torácico no cardíaco, dolor post accidente cerebrovascular central, dolor miofascial, dolor por cáncer, dolor por SIDA, dolor por células falciformes, dolor geriátrico o dolor causado por dolor de cabeza, síndrome de la articulación temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes de salida torácica.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de dolor agudo (causado por una lesión aguda, enfermedad, lesiones médicas deportivas, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, torceduras y esguinces musculoesqueléticos, esguince musculotendinoso, síndromes de dolor cervicobraquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o cirugía (tal como cirugía a corazón abierto o cirugía de bypass), dolor postoperatorio, dolor de cálculos renales, dolor de vesícula, dolor de cálculos biliares, dolor obstétrico o dolor dental.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la migraña, tal como dolor de cabeza tipo tensional, migraña transformada o dolor de cabeza evolutivo, cefalea en racimos, así como trastornos secundarios de dolor de cabeza, tales como los derivados de infecciones, trastornos metabólicos u otras enfermedades sistémicas y otros dolores de cabeza agudos, hemicránea paroxística y similares, como resultado de un empeoramiento de los dolores de cabeza primario y secundario, indicados anteriormente.

Los compuestos de la invención son útiles también para el tratamiento de afecciones neurológicas y trastornos cognitivos. Las afecciones neurológicas incluyen, y no se limitan a, afecciones tales como epilepsia (incluyendo convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, incluyendo además convulsiones de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas y atónicas), demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), y demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto, derrame cerebral e isquemia cerebral), así como demencia asociada con el espacio intracraneal que ocupa lesiones, traumatismos, infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por el VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitaminas, y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente, deterioro de memoria asociada con la edad, afecciones del movimiento (parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, síndrome de piernas inquietas), narcolepsia, trastornos por déficit e hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down.

Los compuestos de la invención son útiles también para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Los trastornos psiquiátricos incluyen, y no se limitan a, depresión maníaca, conocida también como trastorno bipolar (tal como trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II), trastorno ciclotímico, depresión bipolar de ciclo rápido, de ciclo ultradiano, manía aguda, manía, manía mixta, hipomanía o depresión unipolar, esquizofrenia, trastornos esquizofreniforme, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastornos psicóticos inducidos por sustancias o un trastorno psicótico no especificado, trastornos de ansiedad y además adicción al humo y a las drogas.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades periféricas, tales como zumbido, espasmos musculares, esclerosis muscular y otros trastornos, incluyendo, y no limitándose a, enfermedades cardiovasculares (tales como arritmia cardíaca, infarto cardíaco o angina de pecho, hipertensión, hipoxia, isquemia cardíaca), trastornos endocrinos (tales como acromegalia o diabetes insípida), enfermedades en las que la fisiopatología del trastorno implica secreción celular excesiva o hipersecretora o inapropiada de una sustancia endógena (tal como catecolamina, una hormona o un factor de crecimiento).

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedad hepática, tal como enfermedad inflamatoria del hígado, por ejemplo, hepatitis crónica por virus B, hepatopatía crónica por virus C, lesión hepática alcohólica, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo de trasplante de hígado.

Los compuestos de la invención inhiben los procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas del cuerpo. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de procesos inflamatorios del sistema músculo-esquelético, siendo la siguiente una lista ejemplar, no exhaustiva, de todos los trastornos objetivo: afecciones artríticas, tales como espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática, trastornos que afectan a la piel y tejidos relacionados: eczema, psoriasis, dermatitis y afecciones inflamatorias, tales como quemaduras de sol, trastornos de las vías respiratorias: asma, rinitis alérgica y síndrome de distrés de vías respiratorias, trastornos pulmonares en los que está implicada la inflamación, tales como asma y bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de los sistemas inmunológico y endocrino: periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, esclerodermia, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal (GI), tales como trastornos inflamatorios del intestino, incluyendo, pero sin limitarse a, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, ileítis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colágena, gastroenteritis eosinofílica o pouchitis resultante después de proctocolectomía y post anastomosis ileonatal, y síndrome de intestino irritable incluyendo cualquier trastorno asociado con dolor abdominal y/o molestias abdominales, tales como piloroespasma, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa, colitis laxante y dispepsia funcional, pero también para el tratamiento de gastritis atrófica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, úlcera péptica, piresis y otros daños en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, por *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesia, tal como gastroparesia diabética y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa (DNU), vómitos, diarrea, e inflamación visceral.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de trastornos del tracto genitourinario, tales como vejiga hiperactiva, prostatitis (prostatitis crónica bacteriana y crónica no bacteriana), prostatinía, cistitis intersticial, incontinencia urinaria e hiperplasia prostática benigna, anexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda del tejido ocular, degeneración macular o glaucoma, conjuntivitis.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la invención son útiles también para el tratamiento de todas las demás afecciones mediadas por la inhibición de los canales de sodio controlados por voltaje y/o canales de calcio controlados por voltaje y/o MAO-B.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser usados, ventajosamente, en conjunción con uno o más agentes terapéuticos diferentes. Los ejemplos de agentes adecuados para una terapia adyuvante incluyen L-Dopa o un agonista de dopamina, un agonista de 5HT_{1B/1D}, tal como un triptano (por ejemplo, sumatriptán o naratriptán); un agonista de adenosina A₁; un ligando PE; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina, un antagonista de sustancia P (por ejemplo, un antagonista de NK₁), un cannabinoide, acetaminofeno o fenacetina, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antagonista del receptor de leucotrienos, un DMARD (por ejemplo, metotrexato), gabapentina y compuestos relacionados, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizador neuronal, un inhibidor de la recaptación monoaminérgica (por ejemplo, venlafaxina), un inhibidor de metaloproteinasas de matriz, un inhibidor de óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un inhibidor de iNOS o nNOS, un inhibidor de la liberación, o la acción, de un factor de necrosis tumoral alfa; una terapia con anticuerpos, tal como la terapia con anticuerpos monoclonales; un agente antiviral, tal como un inhibidor nucleósido, por ejemplo, (lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo, interferón);

- un analgésico, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2; un anestésico local, un estimulante, incluyendo cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo ranitidina), un inhibidor de bomba de protones (omeprazol), un antiácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio), un antilatlulento (por ejemplo, semeticona), un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o
- 5 levo-desoxiefedrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina), antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dexametorfán), un diurético, o un antihistamínico sedante o no sedante. Debe entenderse que la presente invención abarca el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes terapéuticos.
- Los compuestos de la presente invención son útiles en medicina humana y veterinaria. Debe entenderse que la referencia
- 10 al tratamiento incluye tanto los tratamientos de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico, a menos que se indique expresamente lo contrario.
- Los derivados de heterociclos de bencilaminoalquileo de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, pueden ser administrados como el "ingrediente activo" de una composición farmacéuticamente aceptable que puede ser preparada por medio de procedimientos convencionales, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con materiales portadores,
- 15 orgánicos y/o inorgánicos, farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente inertes.
- La composición que comprende los derivados de heterociclos de bencilaminoalquileo definidos anteriormente puede ser administrada en una diversidad de formas, por ejemplo, oralmente, en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, comprimidos revestidos con película o azúcar, soluciones líquidas, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, por inyección intramuscular o intravenosa o infusión, y transdérmicamente.
- 20 Los materiales portadores, orgánicos y/o inorgánicos, farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente inertes, útiles en la preparación de dicha composición incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles y similares. La composición que comprende los derivados de heterociclos de bencilaminoalquileo de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, puede ser esterilizada y puede contener componentes bien conocidos, tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizantes,
- 25 agentes humectantes o emulsionantes, por ejemplo, aceite de parafina, monooleato de manida, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares.
- Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el ingrediente activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, gomas arábigas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato, laurilsulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas, no tóxicas, usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden ser fabricadas en una manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, granulación, formación de comprimidos,
- 30 revestimiento de azúcar o revestimiento con película.
- Las formulaciones orales comprenden formulaciones de liberación sostenida que pueden ser preparadas de manera convencional, por ejemplo, mediante la aplicación de un revestimiento entérico a comprimidos y gránulos.
- La dispersión líquida para administración oral puede ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.
- Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.
- 40 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusión intravenosa pueden contener como portador, por
- 45 ejemplo, agua estéril o, preferentemente, pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.
- Los supositorios pueden contener, junto con el ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán tensoactivos o lecitina.
- La composición que comprende los derivados de heterociclos de bencilaminoalquileo de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, está generalmente en forma de una dosis unitaria que contiene, por ejemplo, de 0,1 mg a 100 mg
- 50 de ingrediente activo por forma de unidad de dosificación.
- Un tratamiento adecuado es proporcionado 1, 2 ó 3 veces al día, dependiendo de la tasa de depuración. Consiguientemente, la dosis deseada puede ser presentada en una única dosis o como dosis divididas, administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, de dos a cuatro o más sub-dosis por día.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de heterociclos de bencilaminoalquilenos de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, cápsula, comprimido, polvo para inyección, cucharadita, supositorio, etc., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, más preferentemente, de 1 a 10 mg.

- 5 Las dosis óptimas, terapéuticamente eficaces, a ser administradas, pueden ser determinadas fácilmente por las personas con conocimientos en la materia y pueden variar, básicamente, con la fuerza de la preparación, con la forma de administración y con el avance de la afección o trastorno tratado. Además, factores asociados con el sujeto particular que está siendo tratado, incluyendo la edad, el peso del sujeto, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en una necesidad de ajustar la dosis a un nivel apropiado, terapéuticamente eficaz.

- 10 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina

- 15 Una solución 1 M de (3-metil-isoxazol-5-il)-metilamina (100,9 mg, 0,9 mmol) en metanol seco fue añadida a una solución 0,1 M de 4-(3-cloro-benciloxi)-benzaldehído (197,4 mg, 0,8 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo 3, en metanol seco. Se añadieron tamices moleculares 4Å (150 mg) y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno.

Se añadió una solución 0,5 M de borohidruro de sodio (36,6 mg, 0,97 mmol) en metanol seco y la mezcla resultante fue agitada durante la noche, a temperatura ambiente.

- 20 Se añadió una solución al 20% de ácido cítrico (pH 5) y la mezcla cruda fue pasada a través de un cartucho SCX (resina de intercambio catiónico fuerte). Una mezcla del producto deseado y (3-metil-isoxazol-5-il)-metilamina fue recuperada mediante elución con solución de amoníaco al 3% en metanol.

Después de la evaporación del disolvente, el residuo fue disuelto en diclorometano (10 ml) y fue tratado con perlas de PS-benzaldehído (227 mg, 0,25 mmol). Después de la filtración de la resina, el solvente fue evaporado hasta la sequedad y se obtuvieron 215 mg del compuesto del título, rendimiento del 80%.

- 25 MS (ESI Pos Spray 4 kV, Skimmer 20 V, Sonda 300°C): 343,01 (MH⁺); 231,1 [M-NHR]H⁺

¹H-RMN (CDCl₃ + D₂O Na₂CO₃) δ: 7,43 (s br, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 6,92 (d, 2H); 5,98 (s, 1H); 5,03 (s, 2H); 3,85 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 2

(R) [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina

- 30 Una solución de 1 M (tetrahydro-furan-2-il)-metilamina (91,0 mg, 0,9 mmol) en metanol seco fue añadida a una solución 0,1 M de 4-(3-cloro-benciloxi)-benzaldehído (197,4 mg, 0,8 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo 3, en metanol seco. Se añadieron tamices moleculares 4 Å (150 mg) y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno.

- 35 Se añadió una solución 0,5 M de borohidruro de sodio (36,6 mg, 0,97 mmol) en metanol seco y la mezcla resultante fue agitada durante la noche, a temperatura ambiente.

Se añadió una solución de ácido cítrico al 20% (pH 5) y la mezcla cruda fue pasada a través de un cartucho SCX (resina de intercambio catiónico fuerte). Una mezcla del producto deseado y (tetrahydro-furan-2-il)-metilamina fue recuperada por elución con solución de amoníaco al 3% en metanol.

- 40 Después de la evaporación del solvente, el residuo fue disuelto en diclorometano (10 ml) y fue tratado con perlas de PS-benzaldehído (227 mg, 0,25 mmol). Después de la filtración de la resina, el solvente fue evaporado hasta la sequedad y se obtuvieron 180 mg del compuesto del título, con un rendimiento del 70%.

MS (ESI Pos Spray 4 kV, Skimmer 20 V, Sonda 300°C): 332,0 (MH⁺); 231,1 [M-NHR]H⁺

¹H-RMN (CDCl₃ + D₂O Na₂CO₃) δ: 7,43 (s br, 1H); 7,33-7,21 (m, 5H); 6,92 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,08 -3,96 (m, 1H); 3,86-3,68 (m, 4H); 2,77-2,61 (m, 2H); 2,02-1,80 (m, 3H); 1,62-1,49 (m, 1H).

- 45 De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos:

(4-pentiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;

- (4-heptiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 5 (S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 10 (4-benciloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
 15 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 (S)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 20 (R)(4-benciloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-benciloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 25 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-amina;
 30 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-3-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-4-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(imidazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(1-metil-imidazol-2-ilmetil)-amina;
 35 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-1H-triazol-2-ilmetil)-amina;

- [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 5 (4-benciloxi-bencil)-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;
 10 (4-benciloxi-bencil)-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [2-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 15 [2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [3-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;
 20 [2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;
 [3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;
 25 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(bencimidazol-2-ilmetil)-amina;

Ejemplo 3

4-(3-cloro-benciloxi)-benzaldehído

Una solución 0,5 M de 1-bromometil-3-cloro-benceno (102,7 mg, 0,5 mmol) en acetona fue añadida a una suspensión de 4-hidroxi-benzaldehído (67,2 mg, 0,55 mmol), K₂CO₃ (207,3 mg, 1,5 mmol) y KI (10,8 mg, 0,065 mmol) en acetona (7 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas, a 70°C.

Después de enfriarla, el residuo sólido fue filtrado y el solvente fue evaporado en vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada dos veces con 1M NaOH y fue secada sobre Na₂SO₄. El compuesto del título (85 mg) fue obtenido después de evaporar el solvente en vacío, rendimiento 96,6%.

Ejemplo 4

Ensayo *in vitro* de actividades enzimáticas MAO-A y MAO-B

Preparaciones de membrana (fracción mitocondrial cruda): ratas Wistar macho (Harlan, Italia - 175-200 g) fueron sacrificadas bajo anestesia ligera y los cerebros fueron extraídos rápidamente y fueron homogeneizados en 8 vol. de 0,32 M tampón de sacarosa, enfriado con hielo, que contenía 0,1 M EDTA, pH 7,4. El homogenado crudo fue centrifugado a

2.220 rpm, durante 10 minutos, y se recuperó el sobrenadante. El sedimento fue homogeneizado y fue centrifugado de nuevo y los dos sobrenadantes fueron recogidos y fueron centrifugados a 9.250 rpm, durante 10 min, a +4°C. El sedimento fue resuspendido en tampón fresco y fue centrifugado a 11.250 rpm, durante 10 min, a +4°C. El sedimento resultante fue almacenado a -80°C hasta su uso.

- 5 **Ensayo *in vitro* de actividades enzimáticas:** las actividades enzimáticas fueron evaluadas con un ensayo radioenzimático usando los sustratos selectivos ^{14}C -serotonina (5-HT) y ^{14}C -feniletilamina (PEA) para MAO-A y MAO-B, respectivamente.

10 El sedimento mitocondrial (500 µg de proteína) fue resuspendido en 0,1 M tampón de fosfato de pH 7,4, y 500 µl fueron añadidos a 50 µl del compuesto de ensayo o tampón, durante 30 min, a 37°C (preincubación), a continuación, se añadió el sustrato (50 µl). La incubación se realizó durante 30 min, a 37°C (^{14}C -5-HT, 5 µM) o durante 10 minutos, a 37°C (^{14}C -PEA, 0,5 µM).

15 La reacción fue detenida añadiendo 0,2 ml de HCl o ácido perclórico. Después de una centrifugación, los metabolitos desaminados fueron extraídos con 3 ml de éter dietílico (5-HT) o tolueno (PEA) y la fase orgánica radiactiva fue medida mediante espectrometría de centelleo líquido, con una eficacia del 90%. La radiactividad en el eluato indica la producción de metabolitos neutros y ácidos formados como resultado de la actividad de MAO.

La actividad enzimática se expresó como nmoles de sustrato transformado/mg de proteína/min. La actividad de MAO en la muestra se expresó como un porcentaje de la actividad de control en ausencia de inhibidores después de la sustracción de los valores de fondo apropiados.

20 Las curvas de inhibición de fármaco fueron obtenidas a partir de al menos ocho concentraciones diferentes, cada una por duplicado (10^{-10} a 10^{-5} M) y los valores IC_{50} (la concentración del fármaco que inhibe el 50% de la actividad enzimática) con intervalos de confianza determinados usando un análisis de regresión no lineal (mejor ajuste asistido por programa de ordenador).

Ejemplo 5

Estudios *in vitro* de reversibilidad de la inhibición de MAO-B

- 25 Para investigar si el compuesto de ensayo era un inhibidor irreversible o reversible de MAO-B, la inhibición de la actividad enzimática fue evaluada usando dos protocolos experimentales:

- A) experimentos dependientes del tiempo:

30 Las cinéticas de asociación dependientes del tiempo fueron medidas como los valores IC_{50} después de 0 ó 30 minutos de incubación de inhibidor enzimático. Para los inhibidores irreversibles basados en mecanismo que actúan bloqueando el sitio catalítico de la enzima, la potencia inhibidora aumenta con el tiempo de incubación. La ausencia de una diferencia significativa entre IC_{50} con o sin preincubación, es indicativa de inhibidores reversibles.

- B) experimentos de lavado:

35 Mitocondrias de cerebro de rata (enzima) y el compuesto de ensayo (inhibidor) fueron preincubados durante 30 min, a 37°C, antes de ser sometidos a centrifugaciones y resuspensiones repetidas. La actividad de MAO-B fue valuada inmediatamente y después de cada uno de los ciclos de centrifugación resuspensión (1-5). El porcentaje de inhibición fue calculado con respecto a las muestras tratadas de la misma manera, pero en ausencia de inhibidor.

La recuperación de la actividad de MAO-B después de los lavados del complejo enzima-compuesto de ensayo es indicativa de inhibidores reversibles.

Ejemplo 6**Inhibición *ex vivo* de MAO-B**

Los compuestos de ensayo fueron administrados oralmente a ratones macho C57BL (Harlan, Italia, 25-27 g) a la dosis única de 20 mg/Kg. A intervalos de tiempo diferentes (1, 2, 4, 8 y 24 h), los animales fueron sacrificados, los cerebros fueron retirados, las cortezas fueron diseccionadas y almacenadas a -80°C. Los homogenados crudos (0,5%) fueron preparados en 0,1 M tampón de fosfato de pH 7,4 y fueron usados frescos. Las actividades de MAO-A y MAO-B fueron evaluadas tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 7**Unión *in vitro* de ³H-batrachotoxina en membranas de cerebro de rata**

Preparaciones de membrana (fracción P2). Ratas Wistar macho (Harlan, Italia - 175-200 g) fueron sacrificadas bajo anestesia ligera y los cerebros fueron extraídos rápidamente y la corteza fue diseccionada, homogeneizada en 10 vol. de 0,25 M tampón de sacarosa, enfriado con hielo, (50 mM Tris. HCl, pH 7,4). El homogenado crudo fue centrifugado a 3.250 rpm, durante 10 minutos, y el sobrenadante fue recuperado. El sedimento fue homogeneizado y centrifugado de nuevo y los dos sobrenadantes fueron reunidos y centrifugados a 14.750 rpm, durante 10 min, a 4°C. El sedimento resultante fue almacenado a -20°C, hasta su uso.

Ensayo de unión. El sedimento fue resuspendido en tampón Hepes 50 mM, pH 7,4 que contenía 0,8 mM de MgSO₄, 5,4 mM de KCl, 5,5 mM de glucosa y 130 mM de colina usando Polytron PT10. El ensayo de unión fue realizado en 0,25 ml de volumen final que contenía 50 µl de preparación de membrana (aproximadamente 200 µg de proteína), 50 µl de ligando ³H-batrachotoxina (10 nM), 50 µl de TTX (1 µM), 50 µl de toxina de escorpión (37,5 µg/ml) y 50 µl de compuesto de ensayo o tampón o 300 µM de veratridina para determinar la unión no específica. El ensayo de unión fue realizado a 37°C, durante 30 minutos, y fue detenido mediante filtración rápida en vacío a través de filtros Whatman GF/B de fibra de vidrio. Los filtros (pre-empapados con polietilénimina al 0,1%) fueron lavados con 3x5 ml de tampón enfriado con hielo y fueron colocados en picoviales que contenían cóctel de centelleo (Filter Count, Packard). La radiactividad unida fue medida mediante espectrometría de centelleo líquido, con una eficacia del 45%.

Análisis de datos. El valor IC₅₀ fue calculado a partir de curvas de desplazamiento por el programa de ordenador LIGAND (McPherson, J. Pharmacol. Methods, 14, 213, 1985). Las curvas de desplazamiento fueron obtenidas usando al menos 9 concentraciones, cada una por duplicado, cubriendo un rango de 100.000 veces.

Ejemplo 8**Unión *in vitro* de ³H-nitrendipina en membranas de cerebro de rata**

Preparaciones de membrana. Ratas Wistar macho (Harlan, Italia - 175-200 g) fueron sacrificadas bajo anestesia ligera y los cerebros fueron extraídos rápidamente y la corteza fue diseccionada, homogeneizada en 10 vol. de 50 mM Tris-HCl, pH 7,7, enfriado con hielo, usando Polytron PT10. El homogenado crudo fue centrifugado a 50.000xg, durante 10 min. El sedimento fue homogeneizado y centrifugado dos veces en tampón fresco, a 50.000xg, durante 10 min, a 4°C. El sedimento resultante fue almacenado a -20°C, hasta su uso.

Ensayo de unión. El sedimento fue resuspendido en 50 mM Tris-HCl, pH 7,7 usando Polytron PT10. El ensayo de unión se realizó en 1 ml de volumen final que contenía 900 µl de preparación de membrana (aproximadamente 700 µg de proteína), 50 µl de ³H-nitrendipina (0,15 nM), y 50 µl de compuesto de ensayo o tampón o 1 µM de nifedipina para determinar la unión no específica. El ensayo de unión se realizó a 25°C, durante 45 minutos, y fue detenido mediante filtración rápida en vacío a través de filtros Whatman GF/B de fibra de vidrio. Los filtros fueron lavados con 3x5 ml de tampón enfriado con hielo y fueron colocados en picoviales que contenían cóctel de centelleo (Filter Count, Packard). La radiactividad unida fue medida mediante espectrometría de centelleo líquido, con una eficacia del 45%.

Análisis de datos. El valor IC₅₀ fue calculado a partir de curvas de desplazamiento mediante el programa de ordenador LIGAND (McPherson, J. Pharmacol. Methods, 14, 213, 1985). Las curvas de desplazamiento fueron obtenidas usando al menos 9 concentraciones, cada una por duplicado, cubriendo un rango de 100.000 veces.

Ejemplo 9**Ensayo de entrada de calcio**

Las células de neuroblastoma humano IMR32 poseen, constitutivamente, ambos canales de tipo L y N. Bajo condiciones diferenciadoras, IMR32 se expresan preferentemente en los canales de calcio de tipo N en la superficie de la membrana. El resto de los canales de calcio de tipo L fueron bloqueados usando el bloqueador selectivo de tipo L, nifedipina. En estas condiciones experimentales, sólo pueden detectarse los canales de tipo N.

Las células IMR32 fueron diferenciadas usando 1 mM dibutiril-cAMP y 2,5 μ M bromodesoxiuridina durante 8 días (4 veces) en un matraz de 225 cm², a continuación, fueron separadas, sembradas a 200.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, revestidas con polilisina y fueron incubadas adicionalmente durante 18-24 h, en presencia de tampón diferenciador, antes de su uso.

- 5 Se usó el kit de ensayo Ca²⁺ (Molecular Devices), basado en un indicador de calcio fluorescente de longitud de onda de nm 485-535.

Las células diferenciadas fueron incubadas con carga de colorante durante 30 min, a 37°C, a continuación, se añadieron nifedipina (1 μ M) sola o en presencia de ω -conotoxina o compuestos de ensayo, durante 15 min adicionales.

- 10 La fluorescencia (485-535 nm) fue medida antes y después (30-40 seg) de la inyección automática de 100 mM solución KCl despolarizante usando un lector de placas Victor (Perkin Elmer).

Las curvas de inhibición fueron calculadas a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado, y el valor IC₅₀ fue determinado usando un análisis de regresión lineal.

Los compuestos preferentes de fórmula general 1 inhiben los canales de calcio de tipo N con un valor IC₅₀ menor de 10 μ M.

15 **Ejemplo 10**

Ensayo electrofisiológico

Los experimentos para la determinación del bloqueo tónico fueron realizados sobre oocitos de Xenopus que expresan el canal de Na Nav.1.3. Las corrientes son registradas usando la técnica de fijación voltaje con dos electrodos (TEVC).

Preparación de oocitos:

- 20 La rana (Xenopus Laevis) es anestesiada en una solución con éster etílico de ácido 3-aminobenzoico (1 g/l) y, después de 25 minutos, es colocada sobre su espalda en un "lecho de hielo". La piel y los otros tejidos son extraídos y mantenidos en ND96ØCa²⁺ (NaCl 96mM, KCl 2mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 10mM, pH 7,85 con NaOH).

Después de la retirada de los oocitos, el músculo y la piel son suturados por separado.

- 25 Los lóbulos ováricos son reducidos a agrupaciones de 10/20 oocitos, son colocados en tubos con solución de collagenasa (1 mg/ml) y se mantienen en movimiento durante aproximadamente 1 h, en un incubador.

Al final de esta etapa, cuando los oocitos están bien separados, unos de los otros, son aclarados tres veces con ND96ØCa²⁺ y tres veces con NDE (ND96ØCa²⁺ + CaCl 0,9 mM, MgCl₂ 0,9 mM, piruvato 2,5 mM, getamicina 50 mg/l).

Los oocitos obtenidos se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. Sólo las células en las etapas V o VI son seleccionadas para los subsiguientes experimentos de inyección de ARN.

- 30 El día siguiente a la preparación, los oocitos son inyectados (Drummond Nanoject) con 20 ng de Nav1.3 cARN y se mantienen en NDE.

Empezando 48 h después de la inyección de mARN, las corrientes de célula completa son registradas usando una estación de trabajo automatizada de fijación de voltaje con dos electrodos.

Los microelectrodos típicos tienen una resistencia de 0,5 a 1 Mohm y están rellenos con KCl 3M.

- 35 La solución de baño de control contiene (mM): NaCl 98, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1,8, HEPES 5 (pH 7,6).

Los compuestos son preparados en soluciones de almacén (20 mM) y son disueltos a las concentraciones finales en la solución de baño externa.

Registro de corrientes:

- 40 La relación corriente/voltaje (I/V) para las corrientes Nav1.3 expresadas en oocitos, fue estudiada en primer lugar para determinar el potencial de membrana que evoca la máxima activación. Nav1.3 mostró la activación máxima a 0 mV, usándose dicho valor como potencial de ensayo (Vensayo) para los estudios de bloqueo tónico.

- 45 A continuación, las propiedades de inactivación en estado estacionario de las corrientes de Nav1.3 fueron estudiadas para determinar los potenciales de membrana para el estado de reposo (V_{reposo}) en el que la disponibilidad del canal es máxima (I_{max}), y el potencial de membrana para la inactivación a la mitad del máximo (V_{1/2}) que produce la mitad de la disponibilidad de la corriente máxima (I_{1/2}), respectivamente. A continuación, estas dos condiciones de voltaje fueron

usadas para la evaluación de la dependencia de voltaje del bloqueo tónico.

Finalmente, se usó un protocolo de dos etapas para determinar la dependencia de voltaje del bloqueo de Nav1.3: los oocitos fueron fijados a -80 mV, las corrientes fueron activadas por un impulso escalonado de 100 ms a 0 mV (Vensayo) desde un potencial de pre-acondicionamiento de 3.000 ms a -80 mV (condición de reposo, I_{max}) y -40 mV (condición despolarizada, I_{1/2}), respectivamente.

Las amplitudes de las corrientes en las dos condiciones fueron registradas en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones del compuesto (se realizó un lavado entre los ensayos) para determinar las curvas concentración - inhibición y los valores IC₅₀ para el bloqueo tónico en las condiciones despolarizadas (disponibilidad de corriente de la mitad del máximo).

Los compuestos preferentes de fórmula general 1 inhiben los canales de sodio 1.3 con un valor IC₅₀ menor que el bloqueador de canal de sodio de referencia, rafinamida.

Ejemplo 11

Ensayo de electrochoque máximo en ratas y ratones

Se aplicó un electroshock a ratas Wistar (160 mA durante 0,2 s, con un tren de impulsos de 60 Hz, con una duración de impulso de 0,4 ms; unidad TEC modelo 7801, Ugo Basile, Comerio, Italia), a través de electrodos de clip intra-aurales, suficiente para producir una respuesta tónica del extensor de los miembros posteriores en al menos el 97% de los animales de control.

Los ratones recibieron un shock de 28 mA, de 0,7 s, con un tren de impulsos de 80 Hz, con una duración de impulso de 0,4 ms. Varias dosis del compuesto de ensayo y AEDs estándar fueron administrados a grupos de 10 a 20 ratones o ratas por dosis en un volumen de 5 ml/ kg 60 minutos, por vía oral, o 30 minutos, por vía intraperitoneal, antes de la inducción de MES para calcular los valores ED₅₀. La supresión completa de componentes convulsivos en el extensor tónico de los miembros posteriores fue tomada como evidencia de la actividad anticonvulsiva.

Ejemplo 12

Ensayo de formalina en ratones

Según un protocolo modificado de Rosland et al., (1990), los ratones fueron inyectados por vía subcutánea (s.c.) con 20 µl de una solución al 2,7% de formalina en la superficie plantar del miembro posterior izquierdo y fueron colocados inmediatamente en cámaras de observación de PVC transparente (23 x 12 x 13 cm). El comportamiento del dolor fue cuantificado contando el tiempo acumulado durante el que se lamían el miembro inyectado. Las mediciones fueron tomadas durante la fase temprana (0-5 min) y la fase tardía (30-40 minutos) después de la inyección de formalina (Tjolsen et al. 1992).

El compuesto de ensayo fue administrado por vía oral, 15 minutos antes de la inyección de formalina, en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal, a grupos de 10 ratones por dosis. El grupo de control fue tratado con portador.

Ejemplo 13

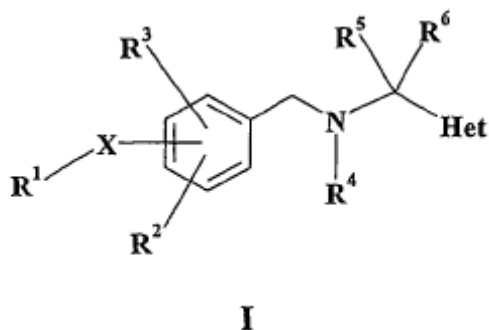
Modelo de carragenina de la inflamación

Se usaron ratas Wistar macho de 175-200 gramos.

El miembro posterior izquierdo fue inyectado con 100 µl de carragenina (2% p/v en solución salina). Los compuestos de la invención (30 mg/kg), indometacina (5 mg/kg) o el portador de control (tal como agua destilada) fueron administrados por vía oral, 1 h antes de la inyección de carragenina. El volumen del miembro fue medido con un pletismómetro (Ugo Basile) inmediatamente antes (basal) y 1, 2, 3, 4 y 5 h después de la inyección de carragenina.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I:



en la que

X es oxígeno o azufre o un grupo NR^7 ;

R^1 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por fenilo o fenoxi, tanto el fenoxi como el fenilo estando sustituidos, opcionalmente, por uno o más de entre flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^2 , R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, trifluorometilo hidroxilo, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^4 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^5 , R^6 son, independientemente, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo;

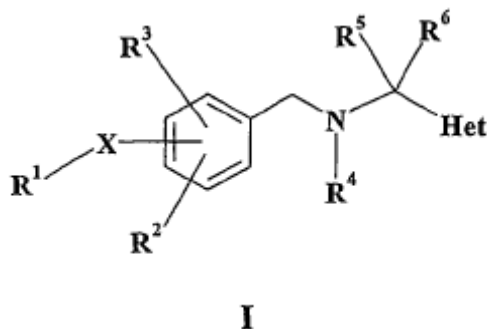
R^7 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, lineal o ramificado;

Het es un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterobicíclico, saturado o insaturado, de ocho a diez miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados, independientemente, de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos mono- o bicíclicos sustituidos, opcionalmente, por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, hidroxilo o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que:

- Het no puede ser indol, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, cromano, cuando R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o 2-piridilo;
- cuando R^1 no está sustituido o está sustituido con bencilo, y R^2 y R^3 son hidrógeno, halógeno o alcoxi, R^4 es distinto de hidrógeno;
- cuando R^1 es propilo o butilo, R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno y R^4 es hidrógeno, metilo o etilo, Het no puede ser 1,4-benzodioxano;
- cuando X- R^1 es un grupo para butiloxi y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser 2-tiofenilo o 4-(2,2'-dimetil)-piranilo;
- cuando X- R^1 es un grupo orto heptiloxi u octiloxi y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser 2-furilo
- cuando X- R^1 es un grupo orto $\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-p-CF}_3$ -fenilo, en la que m es un número entero de 1 a 3, y R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser piridilo.

2. Uso de los compuestos de fórmula I



en la que

R^1 es alquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_8 sustituido por fenilo o fenoxi, tanto el fenoxi como el fenilo estando sustituidos, opcionalmente, por uno o más de entre flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ;

R^2 , R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, trifluorometilo hidroxilo, o alcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 ;

R^5 , R^6 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , lineal o ramificado;

X es oxígeno o azufre o un grupo NR^7 ;

Het es un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de cinco a siete miembros, o un grupo heterobicíclico, saturado o insaturado, de ocho a diez miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados, independientemente, de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos mono- o bicíclicos sustituidos, opcionalmente, por alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que:

- Het no puede ser un indol, cromano, cuando R^5 y R^6 son ambos hidrógeno;
- cuando X- R^1 es un grupo orto O-(CH₂)_m-p-CF₃-fenilo, en la que m es un número entero de 1 a 3, y R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, Het no puede ser piridilo

y las sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento que tiene actividad moduladora de los canales de sodio y/o calcio y actividad inhibidora selectiva de MAO-B y, por lo tanto, útiles para la prevención, alivio y curación de una amplia gama de patologías, incluyendo pero sin limitarse a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urológicas, metabólicas y gastrointestinales

3. Uso de compuestos según la reivindicación 2, en el que R^1 es bencilo o alquilo C_5-C_8 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , X es oxígeno y Het es furano, tetrahydrofurano, isoxazol, oxazol, tiofeno, pirano, dioxano, no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_3 .

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 2, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(4-pentiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;

(4-heptiloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;

(R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;

(S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;

(R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;

(S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;

(R)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;

(S)(4-pentiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;

- (R)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-heptiloxi-bencil)-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(furan-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
- 5 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-furan-2-ilmetil)-amina;
- 10 (R)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 (S)(4-benciloxi-bencil)-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-[1-(furan-2-il)-1-etil]-amina;
 (R)(4-benciloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)(4-benciloxi-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
- 15 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
- 20 (S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (R)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (S)[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-2-ilmetil)-amina;
- 25 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-3-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(pirido-4-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(imidazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(1-metil-imidazol-2-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(5-metil-1H-triazol-2-ilmetil)-amina;
- 30 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(isoxazol-5-ilmetil)-amina;
 (4-benciloxi-bencil)-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;
- 35 [4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina;

(4-benciloxi-bencil)-(oxazol-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-2-ilmetil)-amina;

5 (4-benciloxi-bencil)-(oxazol-5-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(oxazol-5-ilmetil)-amina;

(4-benciloxi-bencil)-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[2-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

10 [2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[3-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(tiofen-2-ilmetil)-amina;

15 [2-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

[3-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

(R)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina;

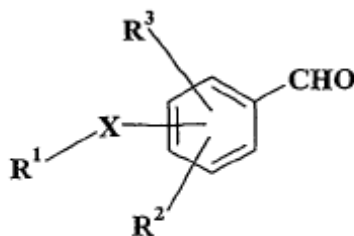
(S)[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencil]-(dihidro-benzo[b]furan-2-ilmetil)-amina:

20 [4-(3-cloro-benciloxi)-bencil]-(bencimidazol-2-ilmetil)-amina;

bien como un único isómero o bien como una mezcla de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento:

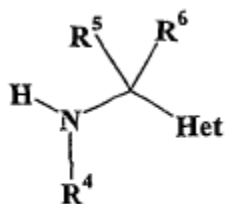
25 a) una reacción de un compuesto de fórmula II



II

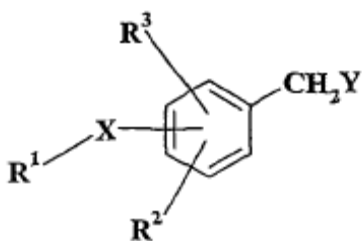
en la que R¹, R², R³ y X son tal como se han definido en la reivindicación 1
con compuestos de fórmula III, en presencia de un agente reductor

35



III

en la que R^4 , R^5 , R^6 y Het son tal como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor o
b) una reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que R^1 , R^2 , R^3 y X son tal como se han definido anteriormente e Y es un átomo halógeno o un grupo O-EWG, en el que EWG significa un grupo aceptor de electrones, capaz de transformar el oxígeno al que están vinculados, en un buen grupo saliente y, si se desea, convertir un compuesto de la invención en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable y/o, si se desea, convertir una sal en un compuesto libre.

6. Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I, tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, además de un portador y/o diluyente adecuado y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos.

7. Compuesto de fórmula I, tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como una sustancia terapéutica activa.