

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 326**

21 Número de solicitud: 201130537

51 Int. Cl.:

C07D 251/52 (2006.01)

C07D 251/54 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **05.04.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
12.11.2012

71 Solicitante/s:
**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
(33.3%)
Avda. de la Universidad, s/n
03202 Elche, Alicante, ES;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (33.3%) y
FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE
(33.3%)**

72 Inventor/es:
**FERRER MONTIEL, Antonio;
FERNÁNDEZ CARVAJAL, Asia;
GONZÁLEZ ROS, José Manuel;
BELMONTE MARTÍNEZ, Carlos;
VIANA DE LA IGLESIA, Félix;
GOMIS GARCÍA, Ana ;
MESSEGUER PEYPOCH, Ángel;
BUJONS VILAS, Jordi ;
VIDAL MOSQUERA, Miquel y
PLANELLS CASES, Rosa**

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **ANTAGONISTAS DE TRPV1 Y SUS USOS.**

57 Resumen:

La invención se relaciona con compuestos derivados de la triazina, que presentan la capacidad de bloquear la actividad de TRPV1 y sus usos terapéuticos. Más concretamente, los autores de la invención han sintetizado triazinas trisustituidas que son capaces de inhibir específicamente al termoreceptor TRPV1 en su estado activado.

ES 2 390 326 A1

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de TRPV1 y sus usos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona con compuestos derivados de la triazina que presentan la capacidad de bloquear la actividad de TRPV1 y sus usos terapéuticos. Más concretamente, los autores de la invención han sintetizado triazinas trisustituidas que son capaces de inhibir específicamente al termoreceptor TRPV1 en su estado activado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las neuronas nociceptivas reconocen estímulos mecánicos, térmicos y químicos que pueden ser dañinos para el organismo. Por ello, los nociceptores son considerados como guardianes de la integridad tisular y la nocicepción como un mecanismo de seguridad esencial para la vida. A nivel molecular, los nociceptores poseen en sus terminales un conjunto de receptores proteicos preparados para reconocer y transducir los estímulos nocivos de tipo físico (mecánicos, osmóticos, y térmicos) y químicos. En este sentido, el ser humano dispone de receptores capaces de reconocer el espectro de temperaturas desde muy frías ($\leq 17^{\circ}\text{C}$) a muy calientes ($\geq 50^{\circ}\text{C}$) (Belmonte *et al.* Mol. Pain, 2008; 4:14).

15 Los canales o receptores TRP (Receptores de Potencial Transitorio) son receptores que constituyen una extensa familia subdividida en 8 subfamilias: TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPP, TRPML, TRPN (presente en invertebrados) y TRPY (en levaduras). Estos receptores juegan un papel fundamental en la transducción de las distintas modalidades somatosensoriales en mamíferos, incluyendo la termosensación, la recepción de feromonas, la regulación del tono vascular, la nocicepción y el dolor. Cada vez está más claro que los canales TRP son muy importantes en la fisiología sensorial y que su alteración funcional, bien mediante mutaciones o por estímulos nocivos o factores pro-
20 inflamatorios, conduce a estados patológicos en humanos.

25 La subfamilia TRPV (Receptores de Potencial Transitorio activados por Vanilloides) en mamíferos está formada por 6 miembros divididos en 2 grupos según el grado de homología, TRPV1-4 y TRPV5-6. Los receptores que reconocen estímulos térmicos son TRPV1-4, y entre ellos destaca el receptor TRPV1 por ser un sensor molecular del umbral de temperaturas nocivas para el organismo (Caterina, MJ *et al.* 2001. Annu. Rev. Neurosci. 24: 487-517).

30 Los canales TRP se expresan en una gran variedad de organismos multicelulares que comprenden las levaduras, los gusanos, la mosca de la fruta, el pez cebra, y los mamíferos. Todos los receptores TRP son canales catiónicos que permiten el flujo de Ca^{2+} y Na^{+} , aunque, según la isoforma, la permeabilidad y la selectividad para cationes mono o divalentes varía sustancialmente. Su patrón de distribución tisular es muy amplio, apareciendo expresado en prácticamente todos los tejidos, especialmente en los sistemas nerviosos central y periférico, en los que juegan un papel crucial en la transducción sensorial, convirtiendo los estímulos ambientales en cambios de excitabilidad de la membrana neuronal (Venkatachalan *et al.* Annu. Rev. Biochem. 2007; 76: 387-417). Además, su permeabilidad al catión Ca^{2+} conduce a la activación de señales de transducción celular que también contribuyen a la transmisión sensorial.

35 Estructuralmente, los canales TRP son homo o heterooligómeros formados por la asociación de cuatro subunidades alrededor de un eje de simetría central que coincide con el poro iónico. Cada subunidad está formada por 6 segmentos transmembrana (S1-S6), un lazo hidrofílico entre el quinto y sexto segmento transmembrana que estructura el poro iónico y dos dominios intracelulares en los extremos N- y C-terminales. El dominio C-terminal contiene una región (dominio TRP) importante para la asociación de las subunidades y contiene zonas de interacción con fosoinositidos y proteínas reguladoras (Venkatachalan *et al.* citado *ad supra*).

40 TRPV1 fue el primer miembro identificado de la familia de termosensores TRP. Es un canal iónico no selectivo con alta permeabilidad al ión calcio y activado por capsaicina y diversos compuestos endógenos (endocannabinoides, forboles), temperaturas nocivas ($> 42^{\circ}\text{C}$) y pH ácido. Debido a que se activa por diversos estímulos, TRPV1 se considera un integrador molecular de los estímulos nocivos en los nociceptores. La supresión genética y farmacológica de la actividad de TRPV1 reduce notablemente la hiperalgesia térmica, característica típica del dolor inflamatorio (Messeguer, A *et al.* Curr Neuropharmacol. 2006; 4, 1-15). Cabe destacar que se ha observado una sobreexpresión de este canal en patologías crónicas, tales como la artritis y el dolor crónico. De hecho, TRPV1 juega papel crucial en la sensibilización periférica de los nociceptores tras una lesión tisular y/o en la inflamación producida por un traumatismo, infección, cirugía, quemaduras o enfermedades con un componente inflamatorio (Szallasi, A *et al.* Curr. Pharm. Design
45 2008; 14, 32-41). Además, el receptor TRPV1 está adquiriendo interés como diana terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático, postoperatorio y crónico, así como para tratar el dolor en el cáncer oseo (Kim, H. Y *et al.* J. Pain 2008; 9, 280-288). El receptor TRPV1 está implicado tanto en dolor neuropático como inflamatorio, en concreto se encuentra sobreexpresado en dolor neuropático. Existen evidencias de que antagonistas de TRPV1 son capaces de atenuar la hiperalgesia y la alodinia asociados con modelos de dolor inflamatorio (Marzo *et al.*, Current Opinion in
50 Neurobiology 2002; 12: 372-379).

El tratamiento del dolor es uno de los retos a los que se enfrenta la medicina actual y para el cual no hay compuestos altamente efectivos. Se puede clasificar en agudo y crónico, según la duración del dolor (Foley, Pain, Cecil Textbook of Medicine 100-107 (JC Bennett and F. Plum eds., 20th ed., Goldman Bennet 1996). El dolor crónico se puede clasificar como "nociceptivo" o "neuropático". El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por daño tisular, como un corte o una quemadura y dolor inflamatorio, como artritis. Se debe a la activación de fibras nerviosas sensibles a dolor, tanto de tipo somático como visceral. El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente mediante la administración de analgésicos no-opioides, que incluyen ácido acetilsalicílico, colina, trisalicilato de magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusal y naproxeno, entre otros (Foley, Pain, In: Cecil Textbook of Medicine, pp,100-107, Bennett and Plum eds., 20th ed., 1996). El dolor neuropático se refiere a dolor inducido por daños en el sistema nervioso periférico o central y se caracteriza por un proceso somatosensorial aberrante (McQuay, Acta Anaesthesiol. Scand. 1997; 41(1 Pt 2): 175-83). En contraste con el dolor inmediato causado por daño tisular, el dolor neuropático se puede desarrollar días o meses después del daño traumático. Es a menudo resistente a las terapias de medicamentos disponibles. Dichas terapias incluyen opioides, anti-epilépticos, antagonistas NMDA, anti-depresivos tricíclicos. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos es particularmente efectivo, alcanzando una efectividad de menos del 50%.

El descubrimiento y desarrollo de ligandos para canales iónicos pertenecientes a la familia de los termo-TRPs ha estado enfocado principalmente a compuestos capaces de unirse o bien a sitios de unión conocidos para agonistas, o bien al poro extracelular del canal (Messeguer, A. *et al.* 2006; Curr. Neuropharmacol. 4: 1-9; Khairatkar-Joshi, N *et al.* 2009. Trends Mol. Med. 15, 14-22). Por ejemplo, se han ensayado compuestos dirigidos a sitios de unión de agonistas ya validados para los receptores TRPV1, TRPM8 y TRPA1 (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*; Ma, S *et al.* 2008. Pak. J. Pharm. Sci. 21, 370-78; Viana F *et al.* 2009. Expert. Opin. Ther. Pat 19, 1787-99). Esta estrategia ha tenido éxito generando una gran cantidad de compuestos moduladores, caracterizada por una gran variedad de eficacias y potencias. Por el contrario, se han alcanzado escasos resultados para canales que no tienen bien definidos dichos sitios de unión. En principio, esta limitación podría ser superada si se identifican y validan nuevos sitios de interacción con drogas. En este contexto, los dominios intracelulares de los canales, implicados en su apertura, ofrecen una novedosa oportunidad para diseñar nuevas estrategias en el diseño de moduladores de canales iónicos. Este enfoque inexplorado hasta el momento para canales iónicos, ha sido probado con éxito para GPCRs, en donde se han ensayado compuestos dirigidos contra dominios proteicos intracelulares consistentes en péptidos conjugados a lípidos (pepducinas), identificándose agonistas y antagonistas que han mostrado actividades terapéuticas significativas (Covic L *et al.* 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 643-48).

La validación como diana terapéutica de TRPV1, y su implicación en multitud de patologías, desde el dolor inflamatorio al oncológico, han propiciado el desarrollo de gran número de activadores e inhibidores del receptor para su uso como anti-inflamatorios y analgésicos. El primero de los antagonistas caracterizado fue la capsacepina, un análogo restringido de la capsaicina que contiene un grupo tiourea. La capsacepina actúa como antagonista competitivo, ya que se une al sitio de unión de la capsaicina (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). A pesar de comportarse como un antagonista potente *in vitro*, su aplicación en modelos animales ha rendido resultados contradictorios. Así, el compuesto no ha mostrado actividad analgésica ni antiinflamatoria en ratas, pero sí ha atenuado la hiperalgesia térmica en cobayas. Otro de los compuestos desarrollado y ensayado ha sido la 5-yodo-resiniferatoxina, un derivado halogenado del agonista que lo convierte en un antagonista muy potente (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). Este compuesto muestra una actividad analgésica *in vitro* más constante y reproducible por lo que se está considerando su desarrollo clínico para el tratamiento de la incontinencia urinaria. No obstante, al igual que para la resiniferatoxina, su biodisponibilidad oral es nula, y contiene el éster de forbol que posee un potencial tumorigénico. Además, la síntesis química del compuesto es notablemente compleja, implicando más de 45 etapas de reacción (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*).

En un intento de desarrollar antagonistas competitivos con mayor biodisponibilidad oral, las empresas farmacéuticas han usado ensayos de alto rendimiento para rastrear quimiotecas compuestas por miles a millones de compuestos químicos. Como resultado, se han aislado y caracterizado una abundancia de moléculas con una buena actividad antagonista *in vitro* y en modelos animales. La optimización estructural y funcional de los mejores candidatos ha rendido inhibidores orales de TRPV1 con un aparente buen perfil terapéutico (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). Entre éstos cabe destacar los compuestos SB-705498 (de GlaxoSmith-Kline), NGD-8243 (Merck/Neurogen), AMG-517 (Amgen), y GRC-621 (Glenmark), que están en estos momentos en distintas fases de desarrollo clínico. Una segunda familia de inhibidores de TRPV1 que se ha estado explorando la constituyen los antagonistas no competitivos y acompetitivos, que se unen al receptor en sitios de unión distintos al de la capsaicina (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). Entre estos compuestos destacan el rojo de rutenio y los péptidos ricos en residuos de arginina, que actúan como potentes bloqueantes pero sin valor terapéutico debido a su excesiva toxicidad. El uso de una aproximación de química combinatoria identificó las moléculas DD161515 y DD191515 como potenciales antagonistas no competitivos con actividad analgésica y anti-inflamatoria *in vivo* (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). Estas propiedades farmacológicas fueron mejoradas con la obtención del compuesto DD01050, un análogo 10 veces más potente *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, el buen perfil terapéutico de DD01050 quedó en un segundo plano debido a su todavía elevada toxicidad, que ha frenado su desarrollo clínico (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). No obstante, estos estudios han identificado los principios químicos y farmacológicos requeridos para poder obtener antagonistas acompetitivos con mejores propiedades y baja toxicidad. Un ejemplo de esta nueva generación de moléculas lo representa la identificación de la metocramina (Messeguer, A. *et al.* citado *ad supra*). Este compuesto bloquea TRPV1 en cultivos primarios de

nociceptores con un mecanismo dependiente del voltaje, siendo la inhibición mayor a potenciales de membrana negativos que a positivos. No obstante, la actividad anti-inflamatoria y analgésica de este compuesto no se ha descrito todavía.

5 A pesar del potencial terapéutico de estos antagonistas de TRPV1, únicamente un número reducido de los candidatos ha alcanzado los ensayos clínicos, debido a los efectos secundarios no previstos, tales como la hipertermia. Además, parece que el bloqueo total de TRPV1 en algunos modelos de dolor crónico ha aumentado la hipersensibilidad (Gavva, N. R *et al.* Pain 2008, 136, 202-210). Estas observaciones son consecuentes con la amplia distribución del canal en los tejidos neuronales y no neuronales y sugieren una participación del canal en otras funciones del cuerpo además de la nocicepción y el dolor; por ejemplo, en la regulación de la temperatura del cuerpo. Es evidente que el bloqueo farmacológico indiscriminado del receptor mediante el uso de antagonistas competitivos de elevada afinidad, casi irreversibles, puede ser el responsable de los efectos secundarios observados. Es por ello que estos potentes antagonistas, que actúan tanto en el estado en reposo como en estado activado del canal, muestran un índice terapéutico limitado. En conjunto, estos datos exponen la necesidad de disponer de una clase diferente de antagonistas, que actúen específicamente sobre los canales activados o hiperactivos, respetando los que se encuentren en reposo.

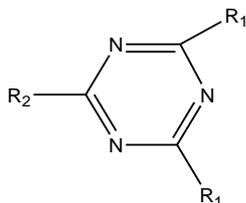
15 Los antagonistas no competitivos de capsaicina son una clase de inhibidores dependientes de la actividad que se unen específicamente al complejo agonista-receptor o al estado abierto del canal (Planells-Cases, R. *et al.* Drug Future 2003, 28, 787-797). Debido a su interacción con los receptores activos, estos compuestos han atraído un interés notable como fármacos con una mejora potencial en el índice terapéutico. Esta propiedad se considera un argumento sólido para que su bloqueo sea preferencial sobre receptores altamente activados y la interacción sea mínima sobre canales en reposo o fisiológicamente activos. Un ejemplo del beneficio terapéutico de los antagonistas no competitivos es la memantina, un antagonista de L-glutamato no competitivo del receptor de NMDA, aprobado para el tratamiento de la demencia de Alzheimer (Johnson, J. W. *et al.* Curr. Opin. Pharmacol. 2006, 6, 61-67).

25 Se han descrito antagonistas que bloquean TRPV1 con una eficacia micromolar al interactuar con el vestíbulo exterior del canal iónico (García-Martínez, C. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002, 99, 2374-2379). A pesar de que estos compuestos mostraron actividad *in vivo* en modelos animales de dolor, su desarrollo fue interrumpido debido a los efectos secundarios no previstos, derivados de la liberación de α -CGRP procedente de las neuronas nociceptivas al utilizar los antagonistas en concentraciones submicromolares. En concreto, los trímeros de N-alquilglicina (peptoides) fueron la primera familia de compuestos que interactuó con el receptor, en lo que parece ser un lugar de unión aparentemente localizado fuera del campo eléctrico de membrana, a la entrada del poro (García-Martínez, C. *et al.* citado *ad supra*). Sin embargo, era posible que el sitio de unión situado a la entrada del poro fuera asimismo accesible en el estado de canal cerrado, lo que explicaría los efectos no deseados que se observaron.

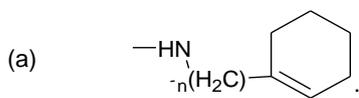
35 Resulta muy notable que, aún después del enorme esfuerzo científico y económico realizado en los últimos años en la búsqueda y desarrollo de moduladores de TRPV1, únicamente siete compuestos han progresado a ensayos clínicos en humanos. Existe, por tanto, la necesidad de una identificación y validación de antagonistas no competitivos bloqueantes de los canales TRPV1, para el desarrollo de fármacos con potencial actividad como analgésicos. Estos nuevos antagonistas serán más selectivos ya que reconocen una cavidad en el poro del canal iónico, accesible únicamente si el canal se encuentra abierto. Además, el tiempo de acceso a dicha cavidad es directamente proporcional al tiempo en que el canal se encuentra en la conformación abierta. Por lo tanto, la unión fármaco-diana se dará en mayor medida en aquellos canales que están sobreactivados, en comparación con los que se encuentran en reposo o que se abren brevemente como respuesta a una señal nociceptiva. Se necesita que dichos antagonistas no activen el receptor a baja concentración, que su biodisponibilidad sea alta, de toxicidad nula y que su síntesis sea sencilla.

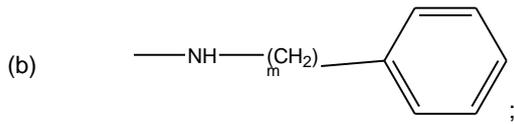
COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se relaciona con compuesto inhibidor de la actividad de TRPV1 de fórmula (I):

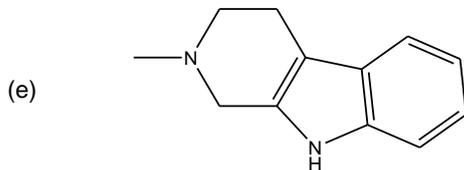
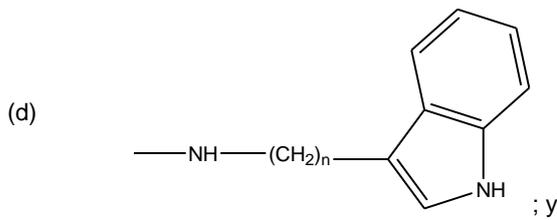
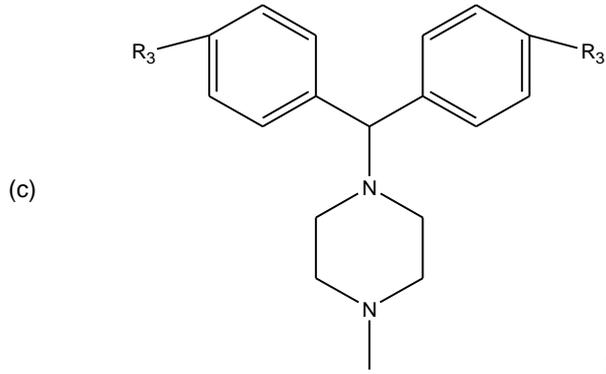


en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

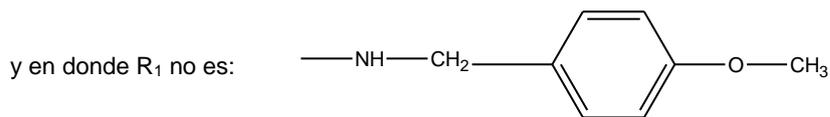




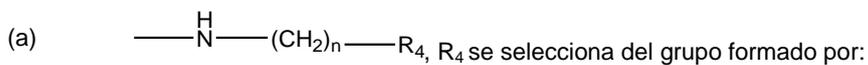
, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;



y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:

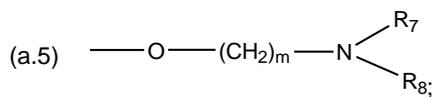


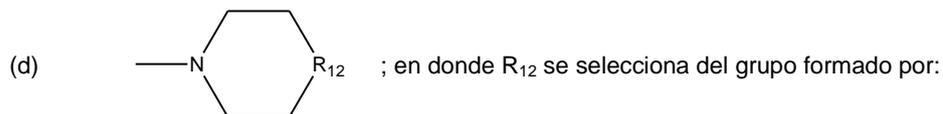
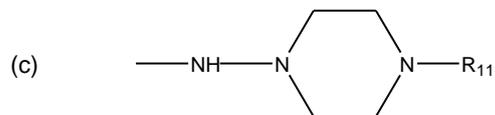
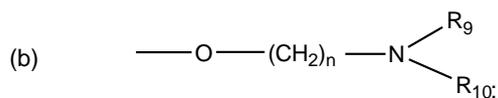
(a.1) NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C₁-C₃ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

(a.3) Hidrógeno

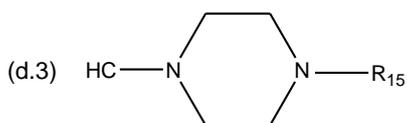
(a.4) Heterociclo



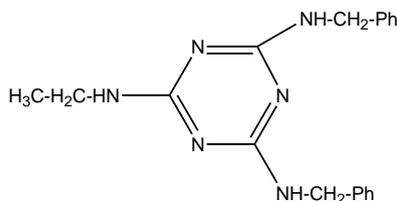


(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,



y en donde el compuesto no es:

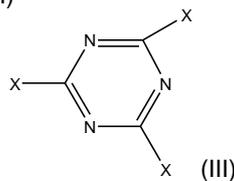


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

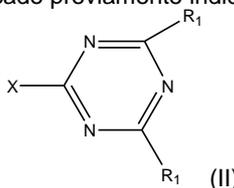
En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación del compuesto de la invención de fórmula (I), que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



5

donde X es un halógeno o —OSO₂R, en donde R se selecciona del grupo: metilo, CF₃ y paratolilo, con un compuesto R₁H, donde R₁ tiene el significado previamente indicado, para formar un compuesto de fórmula (II); y

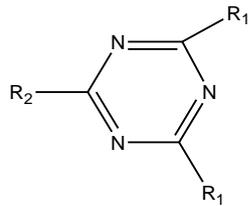


10

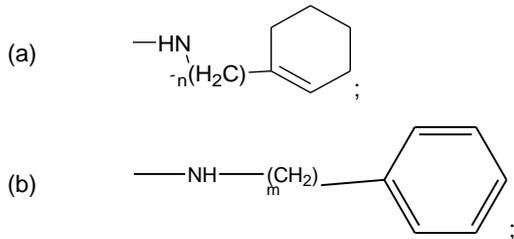
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto R₂H, donde R₂ tiene el significado previamente indicado.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica o cosmética que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención y un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

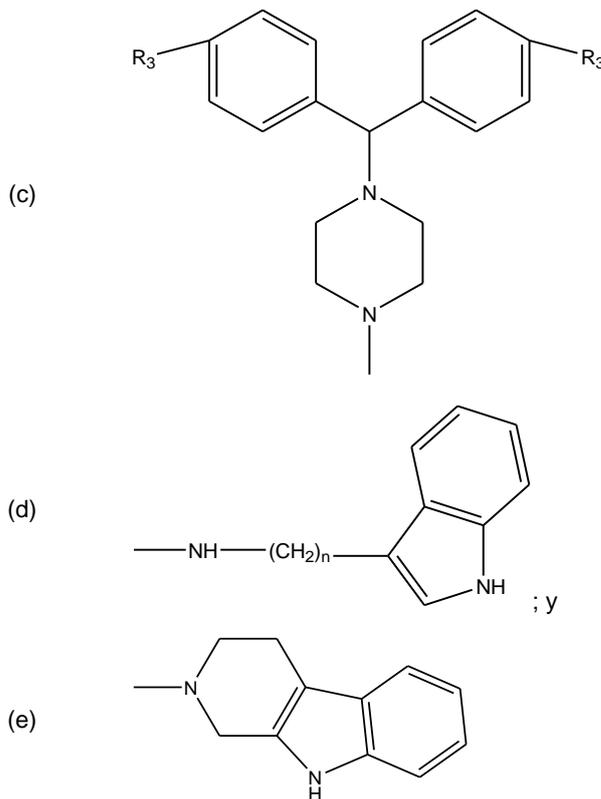
En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I:



en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

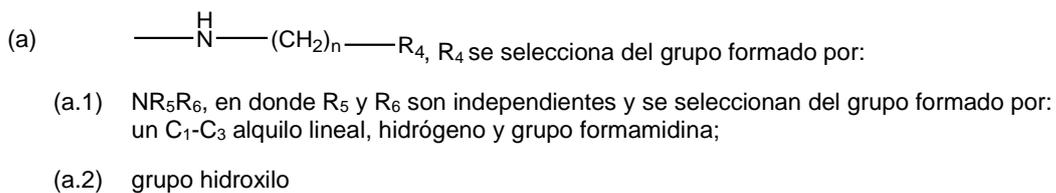


en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



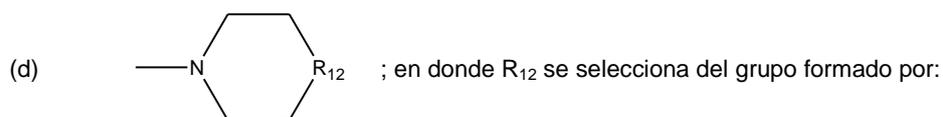
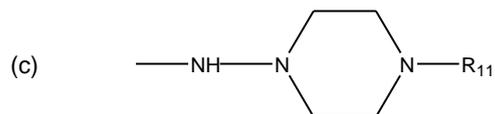
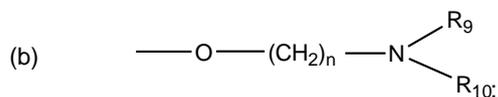
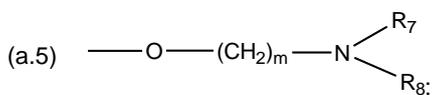
en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;

y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:



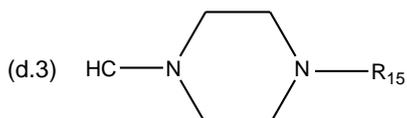
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,

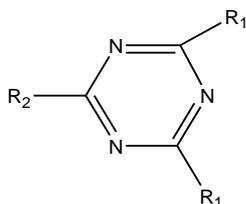


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

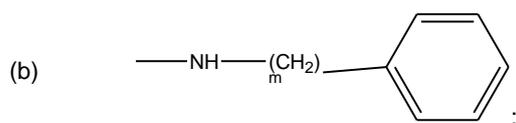
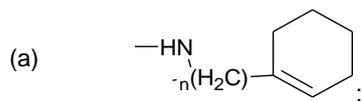
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio.

5 En un último aspecto, la invención se relaciona con un método cosmético para el cuidado de la piel, mucosas y/o uñas que comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula I o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto, en donde la fórmula I es:

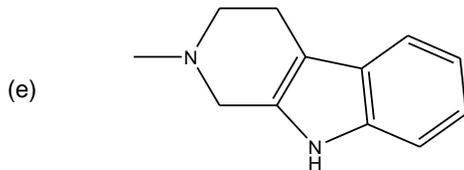
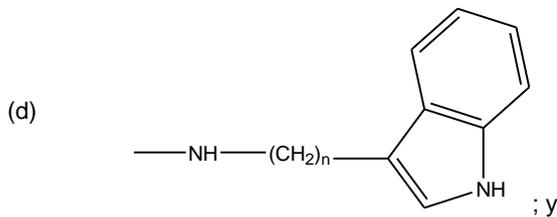
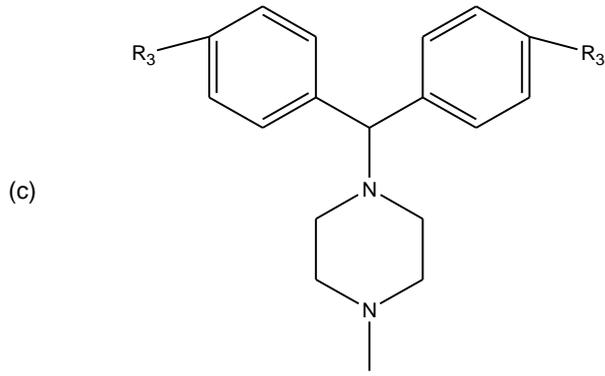


en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

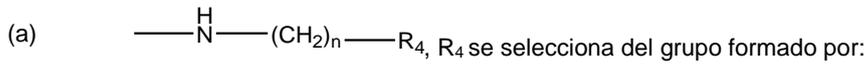


, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede

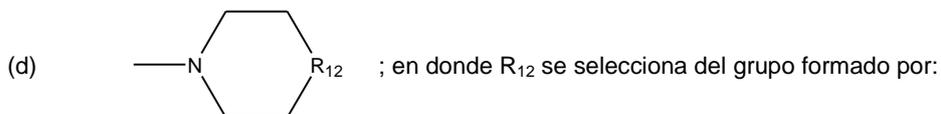
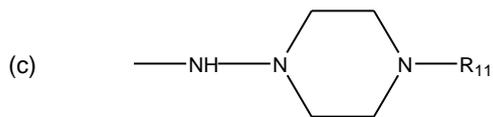
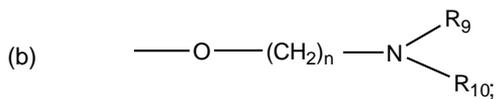
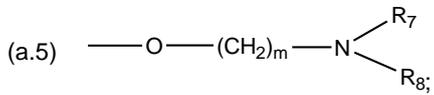
comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R_3 es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;
y en donde R_2 se selecciona del grupo formado por:

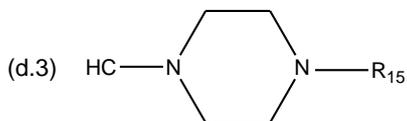


- (a.1) NR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 son independientes y se seleccionan del grupo formado por:
un C_1 - C_3 alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;
(a.2) grupo hidroxilo
(a.3) Hidrógeno
(a.4) Heterociclo



(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,



en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** describe la ruta sintética global para la obtención de las triazinas trisustituidas simétricas de la invención.

La **Figura 2** muestra la diversidad estructural con la que se han sintetizado los diferentes derivados de triazina. R₁ corresponde a grupos constituyentes con funcionalidad aromática. R₂ corresponde a grupos constituyentes con funcionalidad protonable.

La **Figura 3** describe las corrientes iónicas representativas que muestran el bloqueo de respuestas evocadas por capsaicina por los compuestos I-13, I-11, I-10, respectivamente (**a-c**), y la actividad inducida por las triazinas de los compuestos I-13, I-11, I-10, respectivamente (**d-f**) a distintas concentraciones. Las corrientes iónicas se midieron en tampón Mg²⁺ Ringer. Las barras horizontales indican el protocolo empleado para el estímulo y bloqueo.

La **Figura 4** muestra el bloqueo y activación de TRPV1 provocada por las triazinas. (**a**) bloqueo de respuesta a capsaicina inducido por las triazinas a una concentración de 10 μM; (**b**) corrientes iónicas activadas por la aplicación de 10 μM de las triazinas en TRPV1 expresado heterológicamente en oocitos, las triazinas están representadas por un número en el eje de ordenadas y corresponden a I1-I35; (**c**) ejemplo de tres curvas dosis-respuesta representativas, de I-10, I-11 y I-33. Las líneas continuas ilustran el ajuste de los datos experimentales a la ecuación de Michaelis-Menten y (**d**) valores de IC₅₀ para todas las triazinas ensayadas, las triazinas están representadas por un número en el eje de ordenadas y corresponden a I1-I35. Estos valores se obtienen a partir del ajuste de los datos de las curvas-dosis respuesta. Las respuestas se registraron a -60 mV y se normalizaron con respecto a la corriente producida por la aplicación de 10 μM de capsaicina. Los datos se muestran como la media ± SEM con n ≥ 6.

La **Figura 5** muestra en (**a**) corrientes iónicas representativas producidas por la aplicación de 10 μM de capsaicina, empleando un protocolo de rampa lineal de -60 mV a +60 mV en ausencia (Cap) y en presencia (Cap/I-10) del compuesto I-10 a 10 μM. (**b**) Fracción del bloqueo de TRPV1 por la triazina I-10 en función del voltaje. La línea sólida representa el ajuste al modelo Woodhull que da una distancia (δ) de 0,34 Å dentro del campo eléctrico de membrana del sitio de unión de I-10 dentro del campo eléctrico de la membrana.

La **Figura 6** muestra la inhibición de la actividad neuronal de las fibras nociceptoras de la articulación de rodilla por la triazina I-10. (**a-d**) Frecuencia instantánea de la descarga de impulso nervioso creada por inyecciones intra-arteriales de 100 μl de capsaicina, 10 μM (flechas) antes (**a**) y 15 minutos (**b**), 35 minutos (**c**) y 55 minutos (**d**) después de la administración de 100 μM de la triazina I-10. (**e**) y (**f**) Muestran respectivamente la descarga de pulsos provocada por una rotación de la articulación durante 10 s (empezando en la flecha), aplicada antes de la inyección de capsaicina y triazina y 35 minutos después de la administración de la triazina (inmediatamente antes **c**). El ejemplo de registro de la actividad producida por capsaicina (**a**) y por la estimulación mecánica (**e**).

La **Figura 7** muestra la cuantificación del bloqueo de la actividad nerviosa de fibras aferentes por la triazina I-10, tanto para la actividad estimulada por capsaicina (**a**), como por un estímulo mecánico (**b**). Los valores representan la media ± sem, con n (número de animales) ≥ 5. **p < 0.01, *p < 0.05 (test de Anova, seguido del test de Bonferroni).

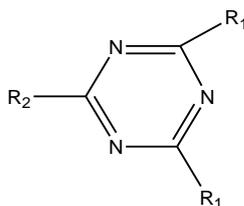
La **Figura 8** muestra que la triazina I-10 no altera las propiedades eléctricas de las membranas nociceptoras. (**a** y **b**) Medidas representativas del potencial de membrana en reposo de neuronas en ausencia (vehículo, 0,001% DMSO) y presencia de triazina I-10 a 10 μM. Los números en el lado izquierdo muestran el potencial de membrana de reposo de membrana de la neurona. (**c** y **d**) Efecto del vehículo y de 10 μM triazina en los potenciales de acción neuronal evocados. El potencial de reposo y el de acción fueron medidos en la configuración de fijación de corriente mediante la técnica de "patch-clamp" en cultivos primarios de nociceptores de rata procedentes de DRGs. Los registros son representativos de 4 células para cada condición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

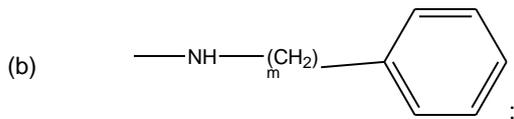
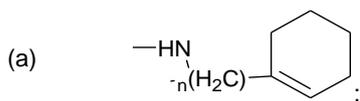
5 Los autores de la presente invención han identificado una familia de compuestos derivada de un esqueleto de triazina que actúan como bloqueantes del receptor TRPV1 cuando el canal se encuentra en estado abierto. Así, tal y como se ilustra en el Ejemplo 2 y la Figura 4, la mayoría de los compuestos identificados son capaces de bloquear el receptor TRPV1 con una eficacia micromolar y presentan además una alta selectividad por dicho receptor en el estado activado. Los antagonistas encontrados son efectivos, ya que no activan el receptor a baja concentración, su biodisponibilidad es alta, son de toxicidad nula y su síntesis es bastante sencilla. Asimismo, los inventores han comprobado la efectividad de dichos compuestos *in vivo*, tal como se muestra en el Ejemplo 3.

Compuestos inhibidores de la actividad de TRPV1

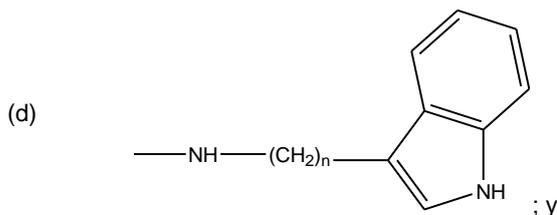
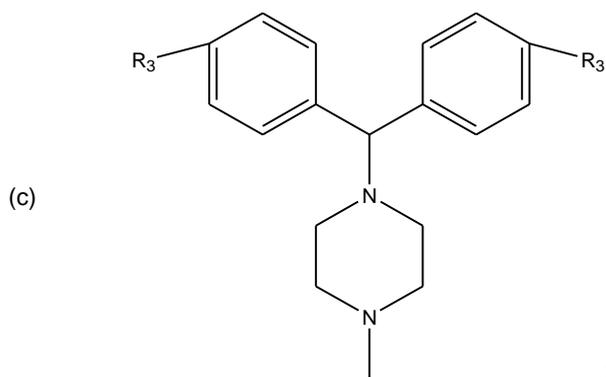
10 Por tanto, en un primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto inhibidor de la actividad de TRPV1, en adelante compuesto de la invención, de fórmula general I:

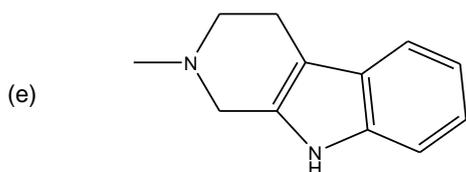


en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

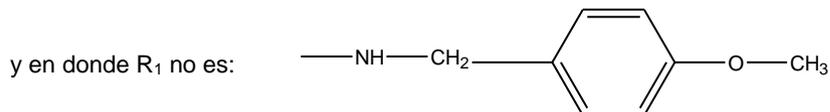


, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;

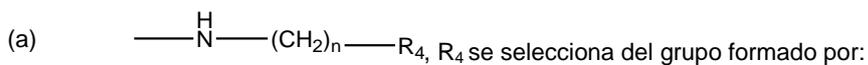




en donde R_3 es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;



y en donde R_2 se selecciona del grupo formado por:

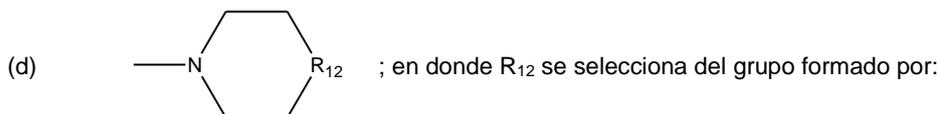
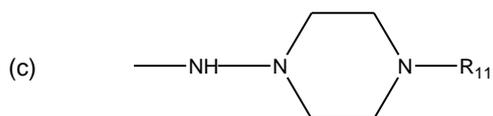
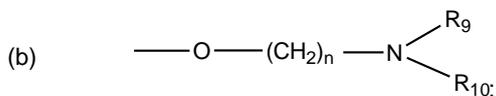
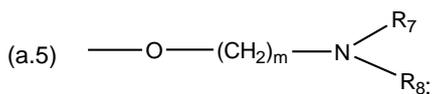


(a.1) NR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C_1 - C_3 alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

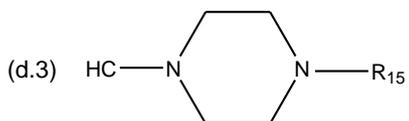
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo

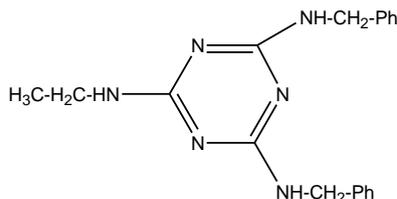


(d.1) N- C_1 - C_3 alquilo lineal,

(d.2) N- $(CH_2)_m$ - $NR_{13}R_{14}$,



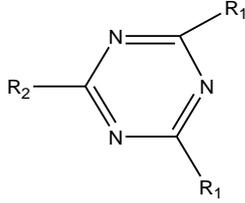
y en donde el compuesto no es:



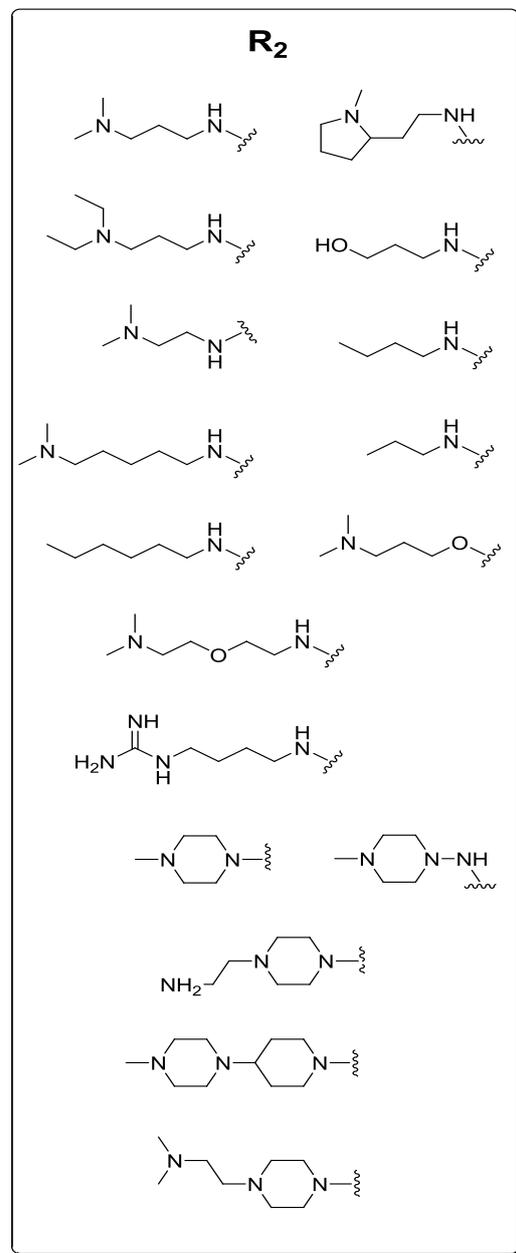
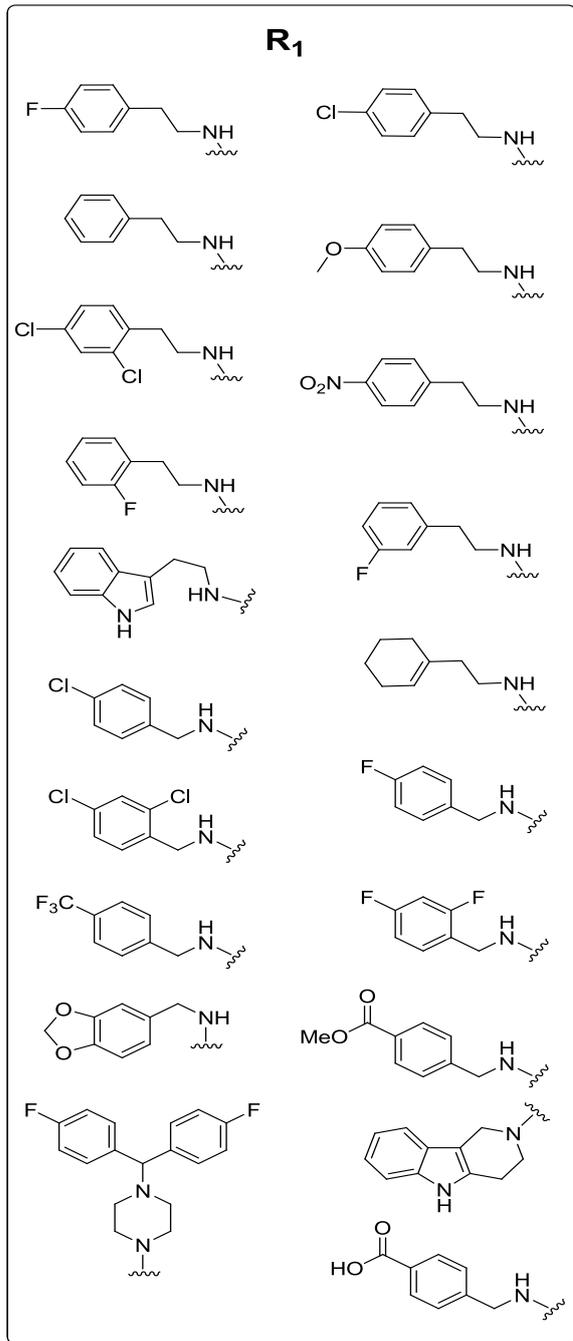
en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{15} son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C_1 - C_3 alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrugas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

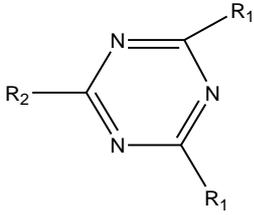
En una realización particular, el compuesto presenta la fórmula general I y tres sustituyentes, en donde dos de ellos son iguales y se denominan R₁ y el tercer sustituyente es R₂. La fórmula general I es la siguiente:



y R₁ y R₂ se seleccionan del grupo consistente en:

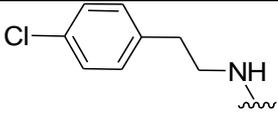
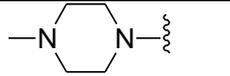
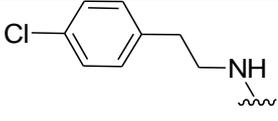
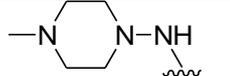
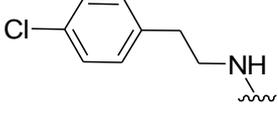
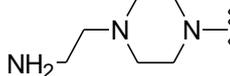
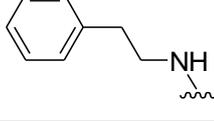
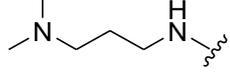
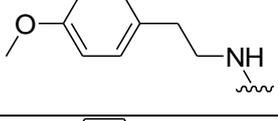
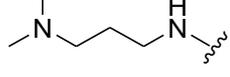
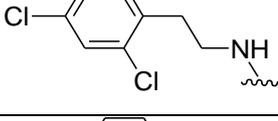
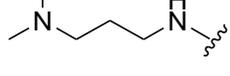
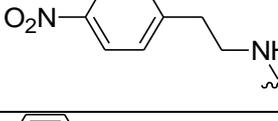
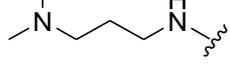
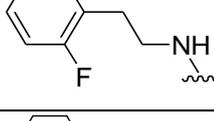
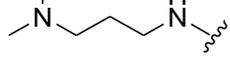
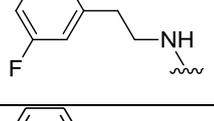
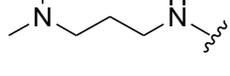
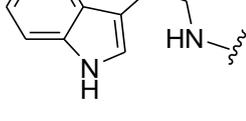
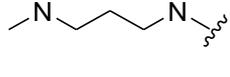
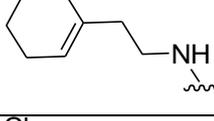
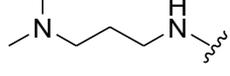
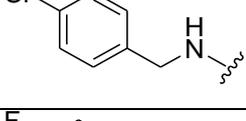
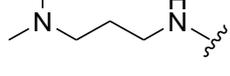
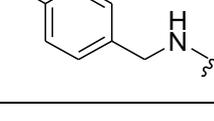
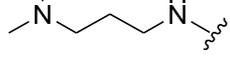


En una realización particular, el compuesto de la invención se selecciona del grupo de compuestos descritos en la Tabla 1 y nombrados como I1 a I35. Dichos compuestos presentan la fórmula general I y tres sustituyentes, en donde dos de ellos son iguales y se denominan R_1 y el tercer sustituyente es R_2 . La fórmula general I es la siguiente:



5 y en donde los sustituyentes R_1 y R_2 de cada uno de los compuestos de la invención I1 a I35 es:

Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

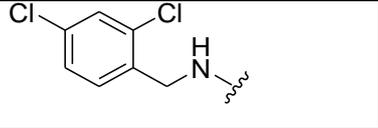
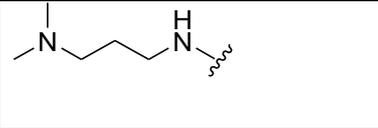
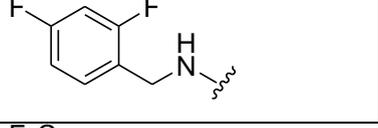
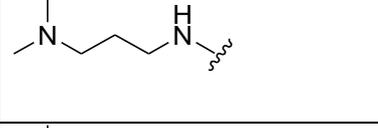
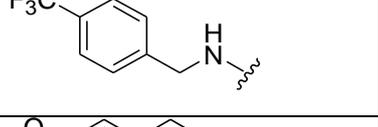
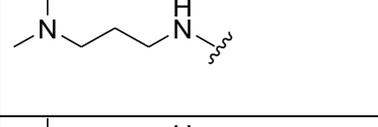
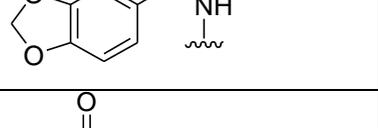
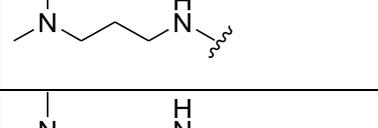
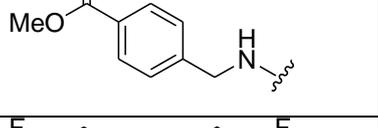
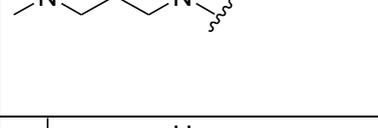
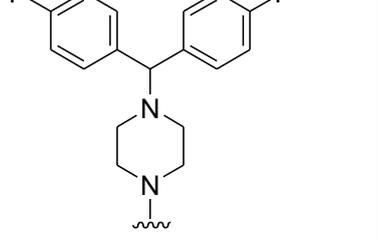
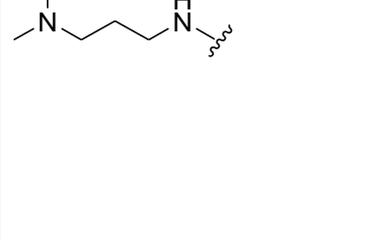
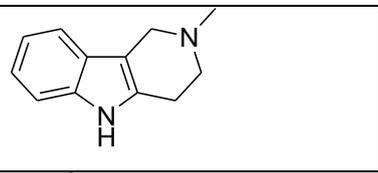
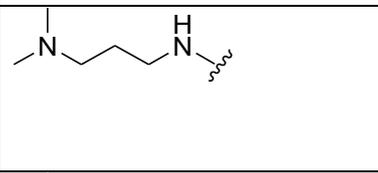
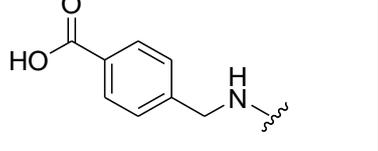
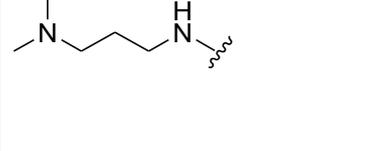
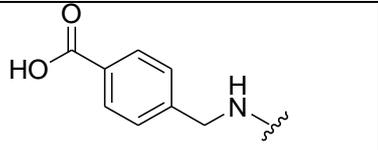
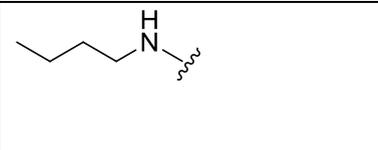
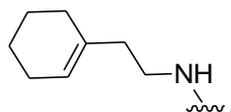
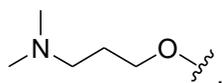
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

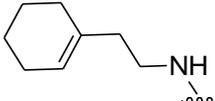
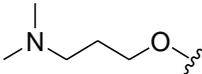
Tabla 1

En una realización particular, R₁ no es

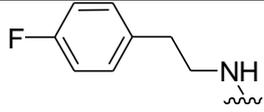
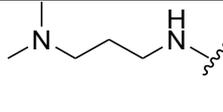


En una realización particular, R₂ no es



En una realización particular, R₁ no es  y R₂ no es 

En una realización preferida, el compuesto de la invención es I-10, cuya fórmula general corresponde a la fórmula I y en donde R₁ y R₂ se corresponden con:

	R ₁	R ₂
I10		

5 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, tiene de uno a ocho átomos de carbono, a no ser que se indique específicamente el número de carbonos y la cual está enlazada al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

El término "halógeno" se refiere a un sustituyente de cloro, bromo, flúor o yodo.

10 El término "heterociclo" se refiere a un radical anular estable de 3 hasta 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno hasta tres heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 hasta 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Más preferiblemente el anillo presenta dos heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que puede incluir sistemas con anillos fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno podría estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico podría estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no están limitados a, acepinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, piperidinilo, piperacínilo, purínilo, quinolinilo, tiadiazolilo y tetrahidrofuranilo.

20 El término "sales o solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro compuesto que, en su administración, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal y como los descritos en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, prodrogas y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

25 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto de la invención, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetronitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

Derivados o prodrogas especialmente preferidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando estos compuestos son administrados al sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto inicial.

40 Los compuestos de la invención pueden estar en una forma cristalina como compuestos libres o solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Solvatos adecuados son los solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

45 Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o en forma substancialmente pura. Como forma farmacéuticamente aceptable se entiende, *inter alia*, que

5 tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el compuesto de la invención están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, y aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de la invención, o de sus sales, solvatos o prodrogas.

10 Los compuestos de la presente invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Cuando un compuesto se dibuja con estereoquímica explícita, se tiene la intención de representar la estructura racémica con la estereoquímica relativa, así como los enantiómeros en diferentes grados de pureza. En cualquier caso, los enantiómeros y los diastereoisómeros de los compuestos representados con una estereoquímica particular también forman parte de los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de la invención presentan la función de bloquear la actividad de TRPV1, es decir, presentan la capacidad de inhibir el receptor TRPV1. La proteína TRPV1, según se usa en la presente memoria, se refiere a una proteína derivada de mamíferos, tal como de humano, mono, rata, ratón, perro, especie bovina, conejo y similares, de aves, de peces o de otro animal. La secuencia de aminoácidos de TRPV1 está registrada en la base de datos GenBank bajo el número de acceso CAB89866 (humanos).

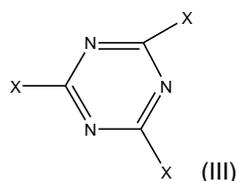
20 Métodos adecuados para determinar la capacidad del compuesto de inhibir la actividad de TRPV1, incluyen, aunque sin limitarse, el método descrito en la Figura 4 de la presente invención, basado en monitorizar las señales de Ca^{2+} intracelulares en oocitos de anfibios que expresan TRPV1 de rata. En concreto, para determinar la capacidad de un compuesto de la invención de bloquear la actividad del receptor TRPV1, se hace uso de la función de TRPV1 como canal de calcio. La activación del receptor TRPV1 por tratamiento con capsaicina conlleva la apertura del canal iónico del receptor expresado en dichas células y el consiguiente aumento de la concentración de calcio intracelular. Sin embargo, cuando se añade un compuesto inhibidor del receptor TRPV1, la concentración de calcio intracelular disminuye con respecto a la de las células sin tratar con el compuesto de la invención. Otro método adecuado para determinar si el compuesto de la invención es capaz de inhibir la actividad de TRPV1, incluye el método descrito en el Ejemplo 2, basado en la monitorización de la corriente total en las células utilizando la técnica de pinzamiento de voltaje o "voltage-clamp". En concreto, en dicho método se activan los canales añadiendo capsaicina y se añade el compuesto inhibidor (como control se mantienen células sin añadir el compuesto inhibidor), utilizando un potencial de -60 mV y midiendo las corrientes iónicas en dichas células.

30 Un compuesto de la invención se considera que inhibe la actividad de TRPV1, si inhibe su función, es decir si la actividad de TRPV1 está disminuida en al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, o un 100%, con respecto a la de las células que expresan el receptor TRP sin tratar con el compuesto inhibidor.

35 Procedimiento de preparación del compuesto de la invención

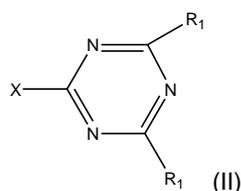
En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



40 donde X es un halógeno o $-\text{OSO}_2\text{R}$, en donde R se selecciona del grupo: metilo, CF_3 y paratolilo,

con un compuesto R_1H , donde R_1 tiene el significado previamente indicado, para formar un compuesto de fórmula (II); y



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto R_2H , donde R_2 tiene el significado previamente indicado, para dar lugar un compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

El experto en la materia conoce las condiciones adecuadas para llevar a cabo ambas etapas, en concreto, definirá la temperatura, los equivalentes a reaccionar de cada compuesto y el tiempo que se mantendrá la reacción. En una realización particular, las etapas (a) y (b) se realizan calentando. En una realización preferida, en la etapa (a) se utiliza una temperatura entre 40 y 100 °C, más preferiblemente dicha temperatura es de 70°C. En una realización preferida, en la etapa (b) se utiliza una temperatura entre 50 y 120°C, más preferiblemente dicha temperatura es de 100°C. En una realización particular, la etapa (a) se lleva a cabo en un horno microondas y la etapa (b) en un horno microondas o en un recipiente a presión. En una realización particular, en la etapa (a) se hacen reaccionar el compuesto de fórmula (III) con R_1H en un ratio entre 0,5:3 a 1,5:5. Preferiblemente, 1 equivalente del compuesto III se hace reaccionar con 4 equivalentes de R_1H . En una realización particular, en la etapa (b) se hacen reaccionar el compuesto de fórmula (II) con R_2H en un ratio entre 0,5:3 a 1,5:5 equivalentes. Preferiblemente, 1 equivalente del compuesto II se hace reaccionar con 4 equivalentes de R_2H . En cuanto al tiempo de reacción, en una realización particular, la etapa (a) se lleva a cabo durante 7-15 minutos. Preferiblemente, durante 10 minutos. La etapa (b) se lleva a cabo, en una realización particular, durante 10-25 minutos. Preferiblemente, durante 20 minutos.

En una realización particular, el disolvente para ambas etapas es un disolvente orgánico. En una realización preferida, dicho disolvente es un éter, preferiblemente tetrahidrofurano (THF).

Un experto en la materia conocerá los pasos a seguir para llevar a cabo el procedimiento de la invención. En una realización preferida, los pasos específicos del procedimiento de la invención son los que se describen a continuación.

El material de partida es una disolución de 2,4,6-triclorotriazina en THF, que se hace reaccionar con la amina correspondiente (compuestos R_1H de la Figura 2), calentando en un horno microondas. A continuación, el crudo de la reacción se vierte en agua, se calienta y se filtra. El precipitado se somete al mismo tratamiento, el material insoluble se lava con etanol absoluto frío y se seca para obtener la triazina disustituida intermedia (Fórmula II). A continuación, una suspensión de la triazina disustituida en THF se hace reaccionar con la amina correspondiente (compuestos R_2H de la Figura 2) bajo la activación de microondas. El crudo de la reacción se diluye en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. En caso de ser necesario obtener una pureza más elevada que la obtenida mediante el procedimiento descrito, el residuo resultante tras la eliminación del disolvente se purifica por HPLC semipreparativa utilizando mezclas de CH_3CN y agua, que contienen 0,1% de ácido trifluoroacético. Las fracciones recogidas se evaporan al vacío, se redisuelven en acetato de etilo y se lavan con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secan sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente da lugar a la triazina trisustituida pura (fórmula I) que forma parte del compuesto de la invención.

En una realización preferida, los pasos son los descritos en el Ejemplo 1 de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas o cosméticas de la invención

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica o cosmética, en adelante composición farmacéutica o cosmética de la invención, que comprende una cantidad terapéuticamente o cosméticamente eficaz del compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente o cosméticamente aceptable.

En el contexto de la presente invención se entiende por "cantidad terapéuticamente o cosméticamente eficaz" la cantidad de compuesto de la invención necesaria para conseguir el efecto deseado que, en este caso concreto, es la inhibición de TRPV1. En general, la cantidad terapéuticamente o cosméticamente efectiva del compuesto según la presente invención a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho individuo, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis que se administrarán serán ajustadas por un experto en la materia, según las circunstancias y según vaya dirigida la composición a tratamiento o a un uso cosmético.

El término "vehículo farmacéuticamente o cosméticamente aceptable" se refiere a un vehículo que debe estar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense o la Farmacopea Europea, u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más concretamente en humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se deben administrar los compuestos de la invención; obviamente, dicho vehículo debe ser compatible con dichos compuestos.

Tales vehículos farmacéuticos o cosméticos pueden ser líquidos, tales como agua, disolventes, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinolos, poloxámeros, polioxitilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

La composición de la invención se puede administrar junto con un vehículo de liberación sostenida. El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

5 Ejemplos ilustrativos de vehículos o sistemas de liberación sostenida incluyen, aunque no se limitan, a liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y soportes lipídicos nanoestructurados.

10 En una realización particular, la composición de la invención se puede presentar en forma de una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

15 En una realización particular, la composición farmacéutica o cosmética de la invención se encuentra incorporada en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario. Ejemplos ilustrativos de dicho tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario incluyen, aunque no se limitan, a vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.

20 La composición farmacéutica o cosmética de la invención puede comprender una combinación de más de un compuesto de la invención, de manera que se obtenga el efecto deseado más eficientemente.

25 En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención se administra por vía tópica, transdérmica, oral, nasal, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, enteral o parenteral. Ejemplos ilustrativos de administración tópica o transdérmica incluye, aunque no se limita, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin agujas mediante presión, parches microeléctricos y cualquier combinación de ellas. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "Tratado de Farmacia Galénica", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

30 En una realización particular, la composición de la invención comprende adicionalmente un adyuvante. Ejemplos de adyuvantes que se pueden utilizar acompañando la composición de la invención incluyen, aunque sin limitarse, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienviejimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del

estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antiperspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento del cabello, agentes retardantes de la caída del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y mezclas de ellos.

Ejemplos ilustrativos de agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento incluyen, aunque no se limitan, al extracto de *Vitis vinifera*, extracto de *Rosa canina*, extracto de *Curcuma longa*, extracto de *Iris pallida*, extracto de *Theobroma cacao*, extracto de *Ginkgo biloba*, extracto de *Leontopodium alpinum*, extracto de *Dunaliella salina*, pentapéptido-18, acetil hexapéptido-8, acetil heptapéptido-4, acetil octapéptido-3, acetil tetrapéptido-5, tripéptido-10 citrulina, acetil tripéptido-30 citrulina, diaminopropionil tripéptido-33, acetil-tetrapéptido-22, dimetilmetoxi cromanol, dimetilmetoxi cromanol palmitato, la mezcla de proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada y tripéptido-1, la mezcla de extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-10 citrulina y tripéptido-1, extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, la mezcla de Lisina-HCl, lecitina y tripéptido-10 citrulina, acetil hexapéptido-30, acetilarginiltriptofil difenilglicina, acetil tetrapéptido-22, otros antagonistas de canales de calcio, alverina, sales de manganeso o magnesio, gluconato de magnesio, aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswéllico y sus derivados, GHK y sus derivados, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras del ADN, fotoliasa, endonucleasa T4 tipo V y agonistas de los canales de cloruro.

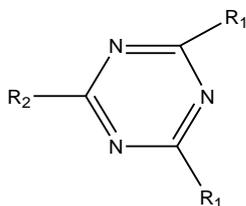
Ejemplos ilustrativos de agentes antiinflamatorios y/o analgésicos incluyen, aunque no se limitan, a madecassósido, equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extractos de *Aloe vera*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officinalis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Uncaria guianensis* o *Vaccinium myrtillus*, furoato de mometasona y prednisona, anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato, α -bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, amoxiciprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, mioprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfipirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluprocuazona o licofelona; morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamina, ácido nordihidroguaiarético y éteres de alquilglicerina.

Usos terapéuticos de los compuestos inhibidores de la actividad TRPV1

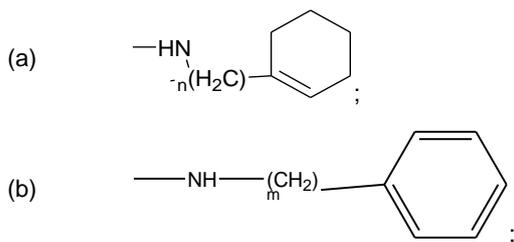
Los compuestos de la invención son capaces de bloquear o inhibir la actividad del canal receptor de TRPV1. Los compuestos inhibidores de TRPV1 actúan probablemente uniéndose a un lugar relativamente profundo en el poro acuoso del canal y mediante un mecanismo de bloqueo del canal de tipo no competitivo, tal como se puede extrapolar de la Figura 5. Por tanto, los compuestos de la invención son capaces de bloquear el canal en estado abierto.

Así, los compuestos inhibidores de TRPV1 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de patologías en las que se necesite mantener el canal TRPV1 bloqueado en estado abierto. En otro aspecto, la

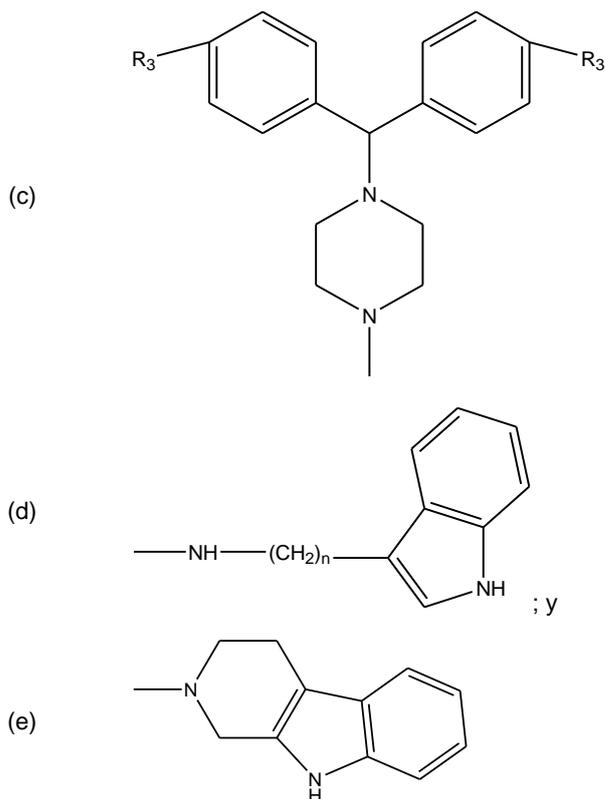
invención se relaciona con el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio, en donde el compuesto presenta la formula general I:



en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:



en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;

y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:

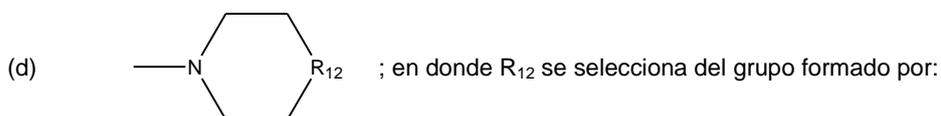
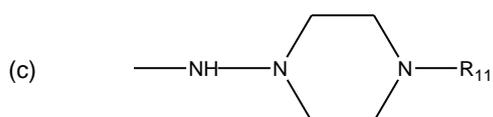
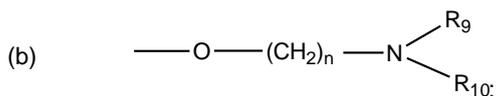
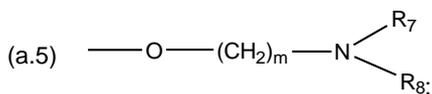


(a.1) NR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C_1 - C_3 alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

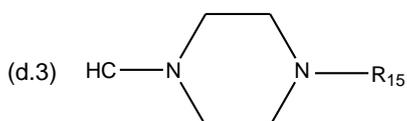
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



(d.1) N - C_1 - C_3 alquilo lineal,

(d.2) N - $(CH_2)_m$ - $NR_{13}R_{14}$,

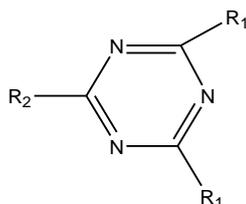


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{15} son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C_1 - C_3 alquilo lineal;

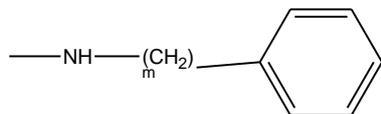
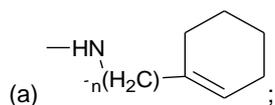
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

5 En una realización particular, se puede utilizar una combinación de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio. Asimismo, se pueden combinar los compuestos de la invención con otros compuestos que se utilicen de manera convencional para el mismo propósito, es decir, para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio.

10 Alternativamente, la invención se relaciona con un compuesto para su uso en el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio., en donde el compuesto presenta la formula general I:

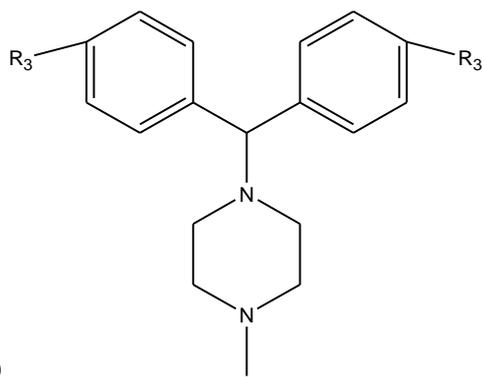


en donde R_1 se selecciona del grupo formado por:

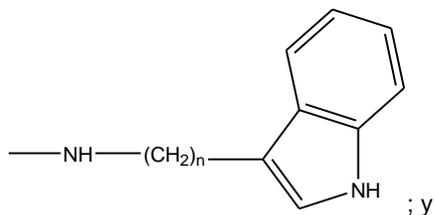


, y el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;

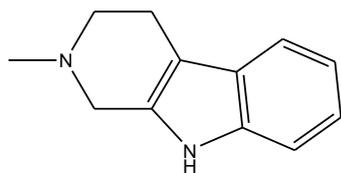
5



(c)



(d)

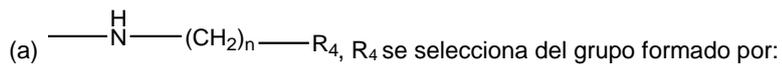


(e)

10

en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5,

y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:



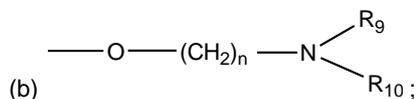
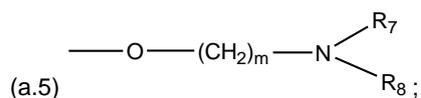
15

(a.1) NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C₁-C₃ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

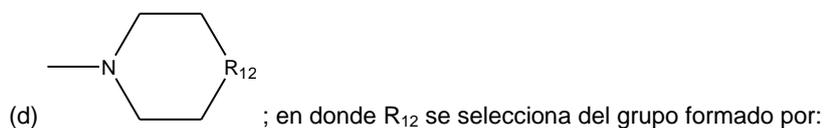
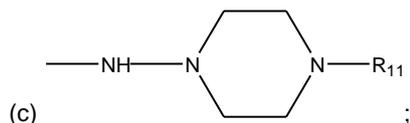
(a.2) grupo hidroxilo

(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



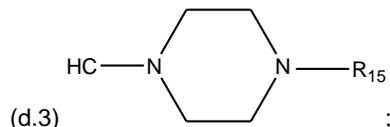
5



(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄.

10

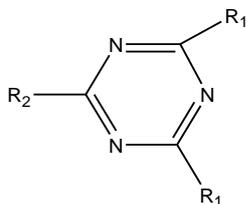


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

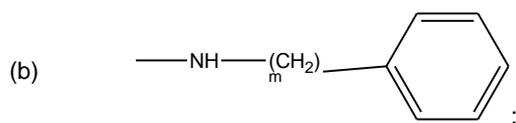
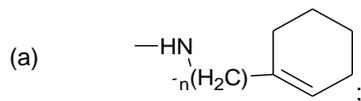
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

15

Alternativamente, la invención se relaciona con un método de tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio, que comprende la administración de un compuesto que presenta la formula general:

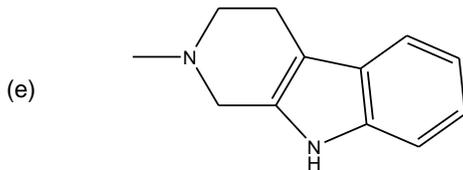
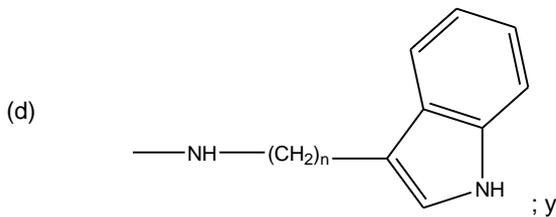
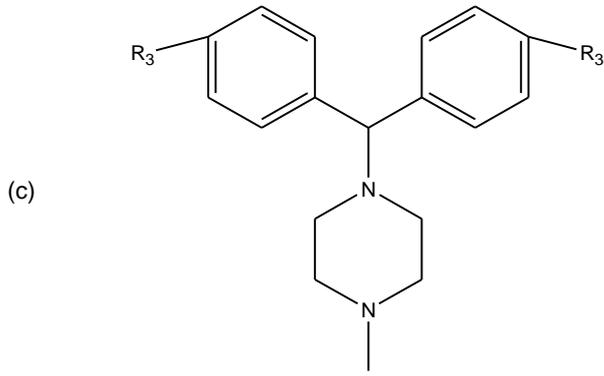


en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

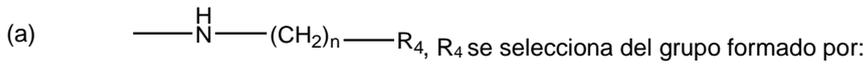


, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede

comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R_3 es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;
y en donde R_2 se selecciona del grupo formado por:

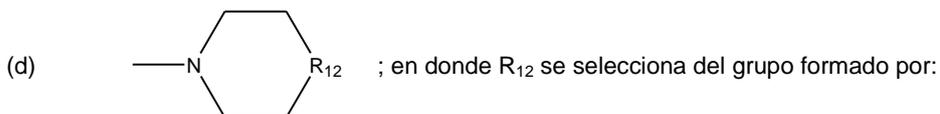
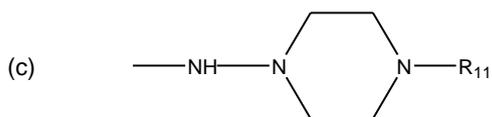
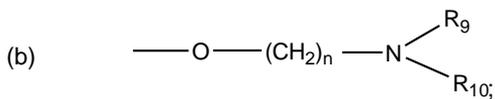
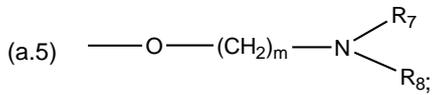


(a.1) NR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 son independientes y se seleccionan del grupo formado por:
un C_1 - C_3 alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

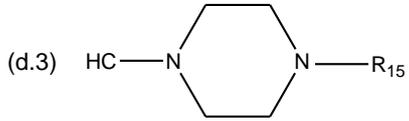
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,

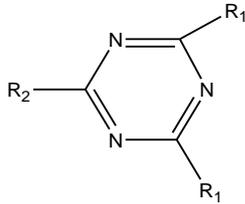


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

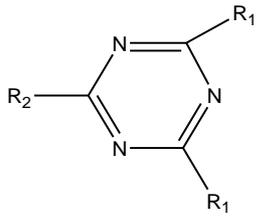
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

En una realización particular, la invención se relaciona con el uso de un compuesto que presenta la fórmula general I y tres sustituyentes, en donde dos de ellos son iguales y se denominan R₁ y el tercer sustituyente es R₂, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio, en

5

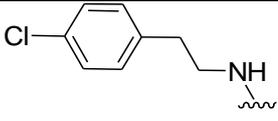
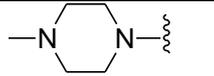
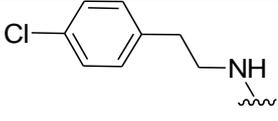
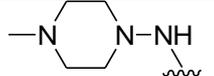
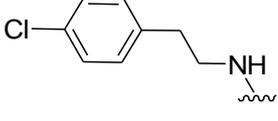
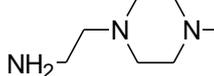
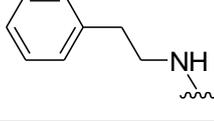
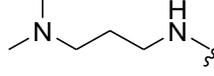
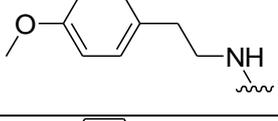
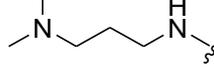
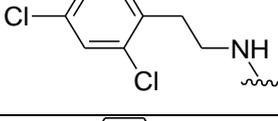
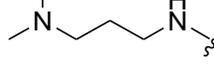
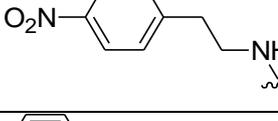
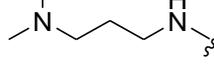
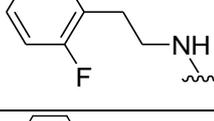
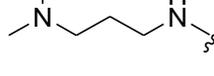
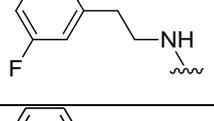
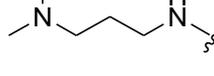
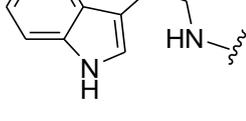
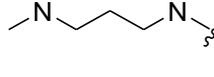
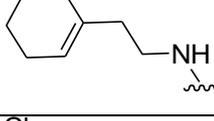
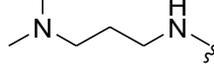
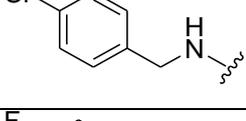
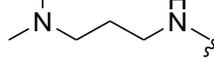
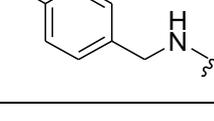
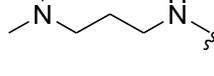


y R₁ y R₂ se seleccionan del grupo consistente en:



y en donde los sustituyentes R₁ y R₂ de cada uno de los compuestos de la invención I1 a I35 es:

Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

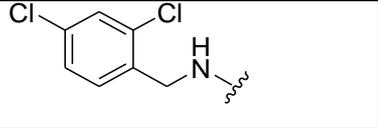
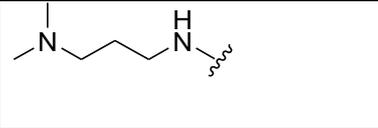
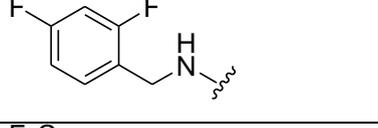
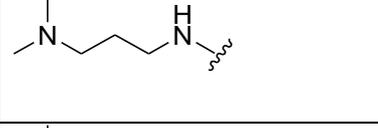
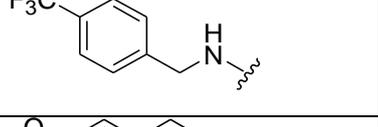
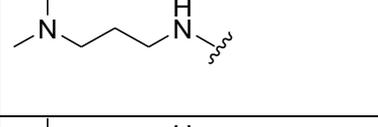
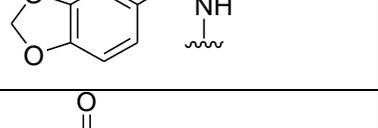
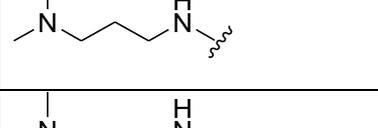
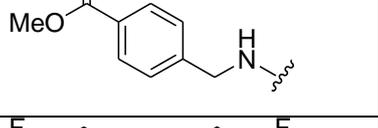
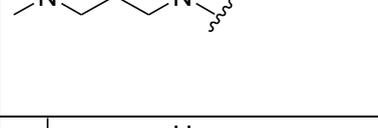
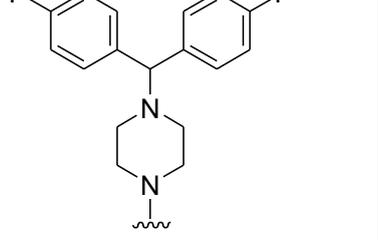
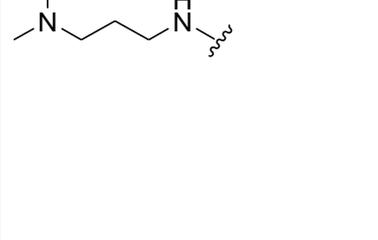
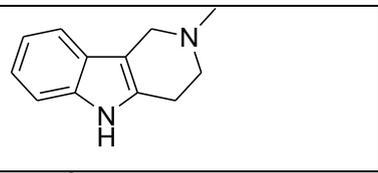
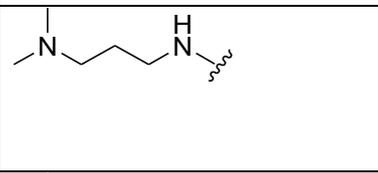
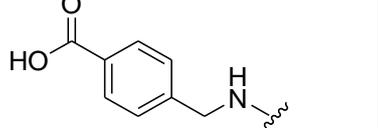
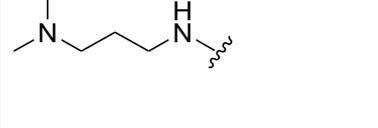
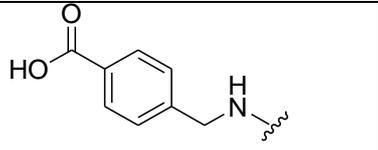
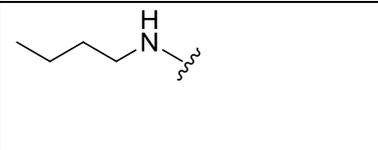
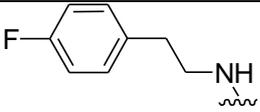
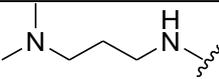
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

Tabla 1

En una realización preferida, el compuesto de la invención es I-10, cuya fórmula general corresponde a la fórmula I y en donde R₁ y R₂ se corresponden con:

	R ₁	R ₂
110		

El término "tratamiento", según se usa en el contexto de esta memoria significa administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar una de las enfermedades mencionadas anteriormente o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad. El término "tratamiento" también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad. El término "prevención", tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición.

Los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio.

En una realización particular, al menos un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento y/o prevención del dolor. El término "dolor", según se utiliza en la presente invención se refiere a una experiencia sensorial (objetiva) y emocional (subjetiva), generalmente desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso. Es una experiencia asociada a una lesión tisular y se puede referir bien a dolor agudo o crónico. El dolor se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor de corazón, dolor pancreático, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del colon irritable, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operativo, dolor post-operativo debido a las incisiones quirúrgicas, dolor post-operativo debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor post-operativo debido a la sustitución de huesos, dolor post-operativo debido a las infecciones, dolor debido a cáncer, el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor músculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, dolor neurálgico, dolor de cuello asociado a distonias cervicales, dolor de espalda, lumbalgias, ciáticas, inflamación neurogénica, irritación cutánea, pieles sensibles, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eccema, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, neuralgia post-herpética, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, parestesias, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor asociado de procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, dolor o irritación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos. En una realización preferida, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o prevención del dolor neuropático y del dolor inflamatorio.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de dolor inflamatorio, que generalmente es resultado de una respuesta inflamatoria a daño tisular, como pinzamiento de nervios, métodos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, Nature Biotechnology 2000; 18: 387-391). La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor de manera continua, sino que experimentan más dolor cuando mueven el sitio inflamado.

En una realización particular, al menos un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento y/o prevención de la inflamación consecuencia de desórdenes o patologías seleccionados del grupo formado por inflamación neurogénica, relacionadas con inflamación de articulaciones, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, asma, inflamación intestinal, condiciones relacionadas con inflamación crónica, con inflamación aguda, nefritis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, glomerulonefritis, vasculitis y sarcoidosis, entre otras.

En una realización particular, los compuestos de la invención se utilizan para la prevención y/o tratamiento de prurito. Tal como se utiliza en la presente invención, el prurito es un hormigueo peculiar o irritación incómoda de la piel que conlleva un deseo de rascar la parte en cuestión. El prurito puede presentarse bien diseminado en diversas áreas del cuerpo (prurito generalizado) o en una zona específica (prurito localizado). En una realización preferida, el prurito está asociado a enfermedades y/o desórdenes epiteliales seleccionados del grupo formado por dermatitis, dermatitis atópica, fotodermatosis, eczema, piel sensible, psoriasis, caspa, seborrea, pie de atleta, quemaduras solares, xerosis y piel seca, o el prurito asociado con la diálisis, el embarazo, menopausia, la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida, varicela, herpes, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos,

5 cáncer de pulmón, las enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, fallo hepático, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus sistémico eritematoso, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, enfermedades paratiroideas, diabetes mellitus, enfermedades renales, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad.

10 En otra realización particular, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o prevención de dolor y/o inflamación asociados a desórdenes epiteliales, enfermedades gastrointestinales, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedades del tracto urinario, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades cerebrales, enfermedades del sistema reproductivo y cáncer.

En otra realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de dolor e inflamación asociados a enfermedades cerebrales, tales como infarto cerebral, isquemia cerebral, desórdenes cognitivos, problemas de memoria, esquizofrenia y desorden bipolar, entre otras.

15 En otra realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de dolor e inflamación asociados a patologías del sistema reproductivo, tales como la vulvodinia.

En otra realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de dolor e inflamación asociados a distintos tipos de cáncer, tal como el cáncer de mama, entre otros.

20 En otra realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de de dolor e inflamación asociados a enfermedades gastrointestinales. Las enfermedades gastrointestinales incluyen, sin limitarse, enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la pancreatitis, la enfermedad de reflujo gastroesofágica y la colitis ulcerosa, entre otras.

25 En una realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar en enfermedades de las vías respiratorias. Ejemplos de dichas enfermedades o desórdenes incluyen, aunque no se limitan, a enfermedades obstructivas, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, asma, asma causada por irritantes industriales, fibrosis quística, bronquiectasias, bronquiolitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, o tuberculosis; enfermedades pulmonares restrictivas como asbestosis, fibrosis causada por radiación, alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por insensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria infantil, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, neumonía idiopática intersticial, neumonía eosinofílica, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, y proteinosis alveolar pulmonar; infecciones del tracto respiratorio incluyendo resfriado común, sinusitis, amigdalitis, faringitis, laringitis o neumonía; tumores malignos respiratorios como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células grandes, carcinoide, mesotelioma, cáncer metastásico de pulmón, cáncer metastásico de células germinales, tumores benignos respiratorios como hamartoma pulmonar; malformaciones congénitas como el secuestro broncopulmonar y malformación congénita adenomatoide quística; enfermedades de la cavidad pleural como empiema y mesotelioma; enfermedades vasculares pulmonares como embolia, tromboembolismo pulmonar, embolia gaseosa o iatrogénica, hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, inflamación y daño a los capilares en los pulmones resultando en goteo de sangre dentro de los alvéolos; trastornos que afectan a la mecánica para respirar como apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis; dificultad para respirar o disnea, tos, tos con sangre o hemoptisis, dolor en el pecho como dolor torácico pleurítico, respiración ruidosa, sibilancias y cianosis.

45 En otra realización particular, los compuestos de la invención se utilizan para la prevención y/o tratamiento de trastornos o desórdenes epiteliales, así como desórdenes o enfermedades de la mucosa y/o de las uñas. Ejemplos de desórdenes epiteliales incluyen, aunque no se limitan, a sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea post-depilación, irritación cutánea post-afeitado, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis del pañal, fotodermatitis, psoriasis, eczema, quemaduras, quemaduras solares, piel sensible, xerosis y piel seca.

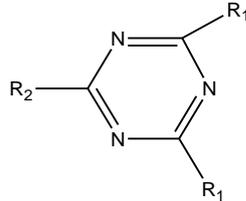
50 En otra realización particular, los compuestos de la invención se utilizan para la prevención y/o tratamiento de dolor e inflamación asociados a enfermedades cardiovasculares. La enfermedad del sistema cardiovascular se selecciona, aunque no se limita, a angina, isquemia, reperfusión, hipertensión, enfermedad cardíaca crónica y fibrosis cardíaca, entre otros.

55 En una realización particular, los compuestos de la invención se utilizan en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición que se beneficie de la inhibición de un canal de iones, es decir, una canalopatía (Kass RS. (2005) *J Clin Invest* 115: 1986-1989). En una realización preferida, dicho canal de iones es un canal de calcio. En una realización aún más preferida, dicho receptor canal de calcio es el receptor TRPV1. Por tanto, en una realización particular, los compuestos de la invención se pueden utilizar en desórdenes asociados con desequilibrios del calcio. Ejemplos de dichos desórdenes incluyen, sin sentido limitativo, deficiencia en vitamina D, raquitismo, osteomalacia,

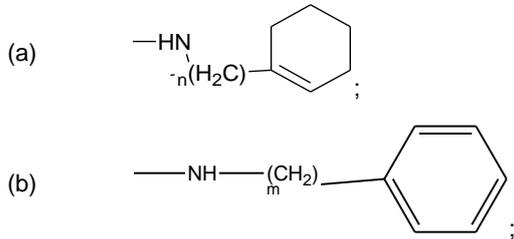
retardo en el crecimiento, osteoporosis post-menopáusica, hipercalciuria y desórdenes relacionados con la hormona paratiroidea, entre otros.

Método cosmético de la invención

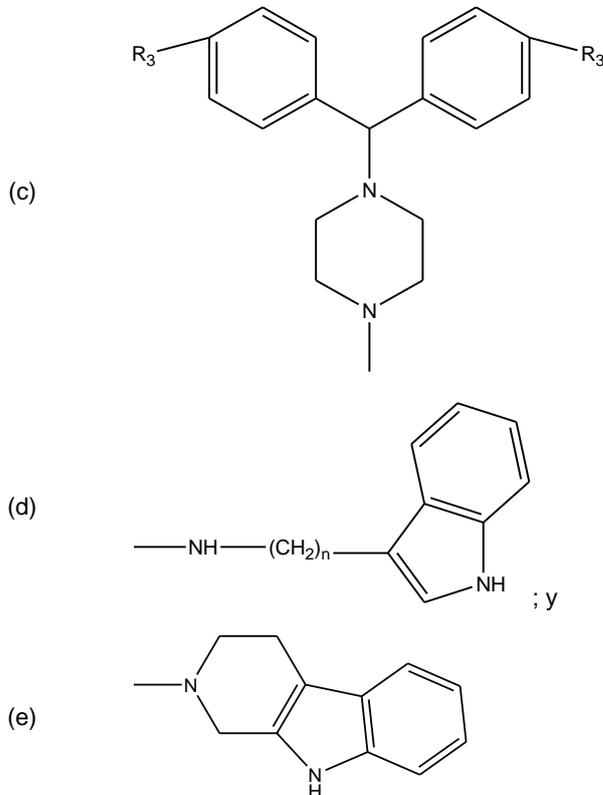
5 En otro aspecto, la invención se relaciona con un método cosmético para el cuidado de la piel, mucosas y/o uñas que comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula I o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto, en donde la fórmula I es:



en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

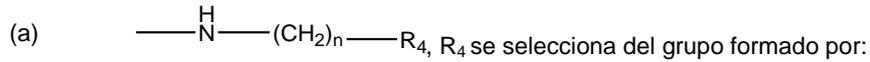


, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;

y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:

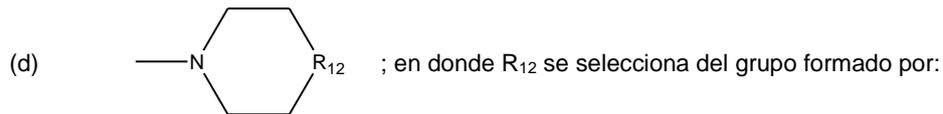
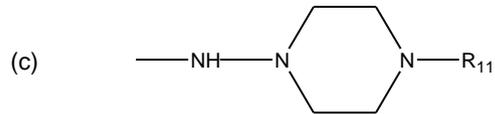
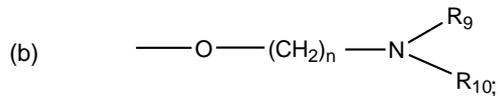
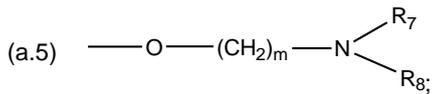


(a.1) NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C₁-C₃ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

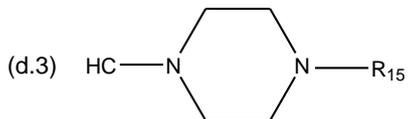
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,

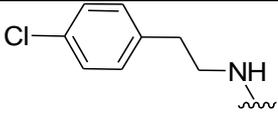
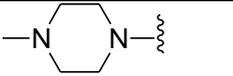
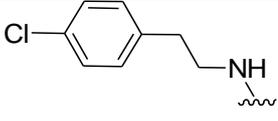
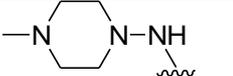
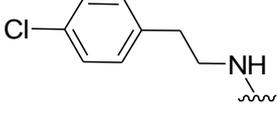
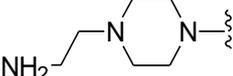
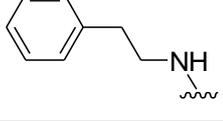
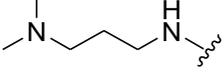
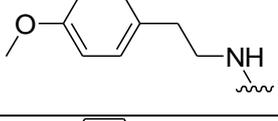
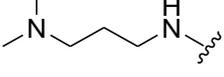
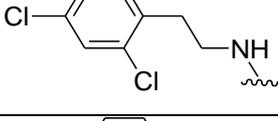
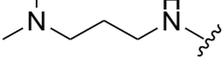
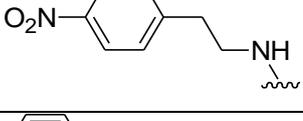
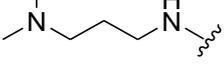
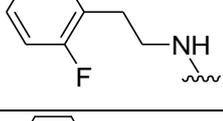
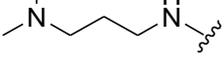
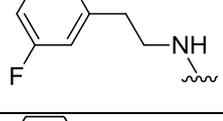
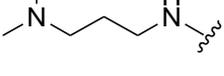
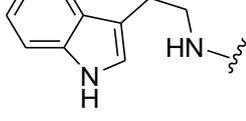
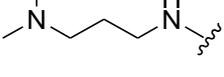
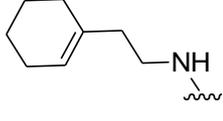
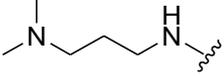
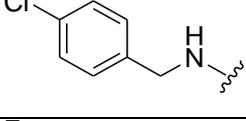
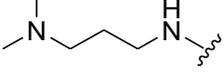
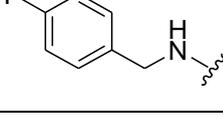
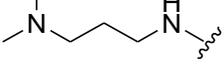


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto,

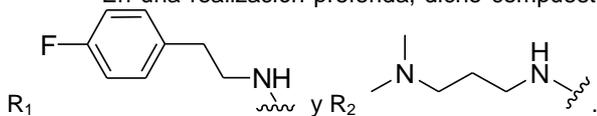
En una realización particular, el compuesto utilizado en el método cosmético se selecciona del grupo consistente en I1 a I35, en donde dichos compuestos presentan los siguientes sustituyentes:

Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

En una realización preferida, dicho compuesto utilizado en el método cosmético presenta como sustituyentes



5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Síntesis de los compuestos

5 Todos los disolventes, incluidos los de pureza HPLC, se obtuvieron de VWR (Barcelona, España). Los análisis de HPLC (cromatografía líquida de alta presión) de los compuestos sintetizados se realizaron con un equipo Hewlett Packard 1100 (detector de UV 1315A), utilizando una columna MS Xterra RP18 4,6 x 150 mm (Waters) y utilizando mezclas CH₃CN-H₂O que contenían 0,1% de TFA a 1 ml/min como fase móvil, con registro a 220 nm. Cuando fue necesario, los productos se purificaron mediante HPLC a escala semipreparativa. Para ello se empleó una columna Xterra RP18 15-20 m, 47 x 300 mm (Waters). Se utilizaron mezclas de CH₃CN-H₂O que contenían 0,1% ácido trifluoroacético como fase móvil a un flujo de 10 ml/min. Posteriormente, se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se registraron en CDCl₃ a 48 °C con un aparato Varian Inova 400 (¹H RMN, 400 MHz, ¹³C RMN, 100 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ) relativos al CDCl₃ (7,24 ppm para ¹H RMN y 77,23 ppm para ¹³C RMN), y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hercios (Hz). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en el Servicio de Espectrometría de Masas del IQAC-CSIC (Barcelona, España).

15 Las triazinas de la invención se sintetizaron siguiendo los pasos indicados en la Figura 1, siendo el material de partida la triclorotriazina (izquierda), que fue mejorada en aspectos de tratamiento de los crudos de reacción, teniendo en cuenta la diversidad química que se introducía en las posiciones 2,4,6 de la triclorotriazina (Figura 2). En concreto, una disolución de 2,4,6-triclorotriazina (0,05 mmol, 1 eq) en THF (4 ml) se hizo reaccionar con la amina correspondiente (20 mmol, 4 eq) (Figura 2, panel izquierdo), en un horno microondas durante 10 minutos a 70°C (90 W sistema cerrado).

20 A continuación, el crudo de la reacción se vertió en agua (20 ml), se calentó durante 10 minutos a 60°C y se filtró. El precipitado se sometió al mismo tratamiento, el material insoluble se lavó con etanol absoluto frío y se secó para obtener la triazina disustituida intermedia. A continuación, una suspensión de la triazina disustituida (0,05 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) se hizo reaccionar con la amina correspondiente (0,2 mmol, 4 eq) (Figura 2, panel derecho) durante 20 min a 100°C bajo la activación de microondas (110 W, sistema cerrado). El crudo de la reacción se diluyó en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. Cuando fue necesario obtener una pureza más elevada que la obtenida, el residuo resultante tras la eliminación del disolvente se purificó por HPLC semipreparativa utilizando mezclas de CH₃CN y agua, que contenían 0,1% de ácido trifluoroacético. Las fracciones recogidas se evaporaron al vacío, se redisolviéron en acetato de etilo y se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente rindió la triazina trisustituida pura, con los diferentes sustituyentes R₁ y R₂.

La cantidad obtenida en el proceso de síntesis de las triazinas, el rendimiento del proceso, los parámetros de RMN, las constantes de acoplamiento (J) y los pesos moleculares de las triazinas obtenidos por espectrometría de masas, para cada una de las triazinas I1-I35 se muestran a continuación:

35 **I-1: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(3'-hidroxipropilamino)-1,3,5-triazina.** 100 mg, 91% rendimiento como aceite incoloro.

¹H RMN: 7,14 (dd, J = 8, 6, 4H); 6,96 (t, J = 9, 4H); 3,70- 3,35 (m, 8H); 2,82 (t, J=7, 4H); 1,68 (s, 2H).

¹³C RMN: 166,67; 166,00; 161,87 (d, J=244,3); 135,05 (d, J=3,0); 130,33 (d, J=7,8); 115,51 (d, J=21,2); 58,63; 42,25; 36,87; 35,47; 33,34.

HRMS calculado para C₂₂H₂₆N₆OF₂ (M + H): 429,2214; encontrado: 429,2207.

40 **I-2: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-((5-dimetilamino)pentilamino)-1,3,5-triazina.**

48 mg, 23% rendimiento como aceite amarillento.

¹H RMN: 7,14-6,96 (m, 8H); 3,80-3,70 (m, 4H); 3,53-3,43 (m, 2H); 3,16-3,07 (m, 2H); 2,93-2,89 (m, 10H); 1,80-1,64 (m, 4H); 1,47-1,37 (m, 2H).

¹³C RMN: 160,67 (d, J=244); 155,78; 132,60; 130,06 (d, J=18); 115,91.

45 HRMS calculado para C₂₆H₃₅N₇F₂ (M + H): 484,3000; encontrado: 484,2992.

I-3: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-propilamino-1,3,5-triazina.

84 mg, 53% rendimiento como aceite incoloro.

¹H RMN: 7,15-6,97 (m, 8H), 3,74 (bb, 4H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7), 1,66 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 3H).

50 ¹³C RMN: 162,21 (d, J = 254), 154,47, 152,45, 152,11, 133,08, 130,261, 115,85 (d, J = 21), 44,31, 43,55, 34,29, 22,14, 11,15.

HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_6F_2$ (M + H): 413,2265; encontrado: 413,2279.

I-4: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-hexilamino-1,3,5-triazina.

85 mg, 73% rendimiento como aceite incoloro.

1H RMN: 7,15-6,97 (m, 8H), 3,76-3,62 (m, 4H), 3,47-3,39(m, 2H), 2,91-2,88 (m, 4H), 2,91-2,88 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 6H), 0,90 (bb, 3H).

^{13}C RMN: 161,97 (d, $J = 244$), 154,96, 153,96, 153,46, 153,070, 133,212, 130,07 (d, $J = 8$), 115,70 (d, $J = 21$), 42,969, 42,15, 34,34, 31,30, 28,51, 26,40, 22,45, 13,84.

HRMS calculado para $C_{25}H_{32}N_6F_2$ (M + H): 455,2734; encontrado: 455,2739.

I-5: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propiloxi-1,3,5-triazina.

10 90 mg, 32% rendimiento como aceite incoloro.

1H RMN: 7,17-7,09 (m, 4H), 7,00-6,92 (m, 4H), 4,37-4,25 (bb, 2H), 3,67-3,55 (bb, 4H), 2,88-2,76 (bb, 4H), 2,52-2,60 (bb, 2H), 2,34 s (6H), 1,92-2,25 (bb, 2H); ^{13}C RMN: 167,38, 161,87 (d, $J = 245$), 134,81, 138,34 (d, $J = 8$), 115,56 (d, $J = 21$), 60,52, 56,46, 45,11, 42,28, 35,33, 25,43. HRMS calculado para $C_{24}H_{30}N_6F_2O$ (M + H): 457,2527; encontrado: 457,2515.

15 **I-6: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(5'-dimetilaminoetiloxaetilamino-1,3,5-triazina.**

50 mg, 23% rendimiento como aceite amarillento.

1H RMN: 7,15-7,11 (m, 4H), 7,00-6,96 (m, 4H), 3,80-3,61 (m, 10H), 3,41 (m, 2H), 3,00-284 (m, 10H).

^{13}C RMN: 161,95 (d, $J = 243$), 155,18, 153,89, 133,32, 130,08 (d, $J = 8$), 115,65 (d, $J = 21$), 68,82, 63,80, 58,11, 43,88, 43,88, 42,99, 40,99, 34,33.

20 HRMS calculado para $C_{25}H_{33}N_7F_2O$ (M + H): 486,2793; encontrado: 486,2796.

I-7: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(4'-guanidil)butilamino-1,3,5-triazina. 60 mg, 23% rendimiento como aceite incoloro.

1H RMN: 7,17-7,09 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 4H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,54-2,83 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 4H), 1,76-1,59 (m, 4H).

25 ^{13}C RMN: 162,84 (d, $J = 240$), 158,30, 156,54, 136,23, 131,75 (d, $J = 8$), 116,20 (d, $J = 21$), 43,30, 42,47, 41,27, 35,376, 30,16, 26,83, 26,79.

HRMS calculado para $C_{24}H_{31}N_9F_2$ (M + H): 484,2749; encontrado: 484,2722.

I-8: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(4'-(1''-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il-1,3,5-triazina. 250 mg, 95% rendimiento como aceite amarillento.

30 1H RMN: 7,52-7,50 (m,4H), 7,37-7,24 (m, 4H), 5,11 (bb, 2H), 4,03 (bb, 4H), 3,49-3,84 (m, 4H), 3,17-3,04 (m, 6H), 2,80-2,66 (m, 6H).

^{13}C RMN: 166,50, 165,34, 138,17, 132,37, 130,31, 128,84, 61,14, 53,44, 43,35, 42,12, 38,94, 35,78, 30,61.

HRMS calculado para $C_{29}H_{38}N_8F_2$ (M + H): 537,3265; encontrado: 537,3209.

35 **I-9: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(4'-dimetilaminoetil)piperazin-1-il-1,3,5-triazina.** 192 mg, 73% rendimiento como aceite amarillento.

1H RMN: 7,18 - 7,10 (m, 4H), 6,95 (t, $J = 8,6$, 4H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,57 (d, $J = 6,5$, 4H), 2,82 (t, $J = 7,0$, 4H), 2,54 - 2,41 (m, 8H), 2,27 (s, 6H)

^{13}C RMN: 165,42 , 164,27, 160,90 (d, $J = 244$), 134,42, 129,53 (d, $J = 7$), 114,16 (d, $J = 21$), 56,17, 56,11, 52,96, 45,26, 42,25, 41,48, 34,67.

40 HRMS calculado para $C_{27}H_{36}N_8F_2$ (M + H): 511,3109; encontrado: 511,3092.

I-10: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-((3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina. 2,28 g, 73% rendimiento como aceite incoloro.

- ¹H RMN: 7,11 (dd, J = 8, 5, 4H), 7,00 – 6,83 (m, 4H), 3,54 (d, J = 6, 4H), 3,37 (bb, 2H), 2,79 (t, J = 7, 4H), 2,32 (t, J = 7, 2H), 2,25 – 2,10 (s, 6H), 1,79 – 1,60 (m, 2H).
- ¹³C RMN: 166,39, 161,75 (d, J = 244), 135,30 (d, J = 3), 130,28 (d, J = 8,), 115,37 (d, J = 21,2), 57,91, 45,60, 42,24, 39,64, 35,53, 27,71.
- 5 HRMS calculado para C₂₄H₃₁N₇F₂ (M + H): 456,2687; encontrado: 456,2668.
- I-11: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.** 64 mg, 71% rendimiento como un sólido blanco.
- ¹H RMN: 7,33-7,20 (m, 8H), 3,65-3,52 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,08 (qn, J = 7, 2H), 2,89-2,83 (m, 4H), 2,76-2,79 (m, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H).
- 10 ¹³C RMN: 163,32, 155,57, 155,25, 154,78, 136,50, 132,71, 129,97, 128,852, 55,93, 43,57, 42,34, 37,39, 34,63, 24,33.
- HRMS calculado para C₂₄H₃₁N₇Cl₂ (M + H): 488,2096; encontrado: 488,2103.
- I-12: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(2'-(1''-metilpiperidin-2''-il)etilamino)-1,3,5-triazina.** 70 mg, 64% rendimiento como aceite incoloro.
- ¹H RMN: 7,30-7,10 (m, 8H), 3,91-3,08 (m, 8H), 2,97-2,70 (8H), 2,36-1,76 (m, 6H).
- 15 ¹³C RMN: 162,35, 155,43, 154,80, 136,30, 132,86, 129,94, 128,93, 68,23, 56,78, 42,50, 40,66, 38,00, 34,59, 29,60, 29,32, 21,55.
- HRMS calculado para C₂₆H₃₃N₇Cl₂ (M + H): 514,2253; encontrado: 514,2230.
- I-13: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(2'-(3''-dimetilamino)etilamino)-1,3,5-triazina.**
- 102 mg, 75% de rendimiento como polvo blanco.
- 20 ¹H RMN: 7,27-7,25 (m, 4H), 7,10-7,8 (m, 4H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,00-2,99 (m, 6H), 2,88-2,85 (m, 2H).
- ¹³C RMN: 154,86, 153,64, 135,96, 132,80, 129,89, 128,90, 57,02, 44,15, 42,59, 35,88, 34,42.
- HRMS calculado para C₂₃H₂₉N₇Cl₂ (M + H): 474,194; encontrado: 474,1942.
- I-14: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(4'-metil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazina.** 52 mg, 36% de rendimiento como polvo blanco.
- ¹H RMN: 7,26-7,24 (m, 4H), 7,10-7,08 (m, 4H), 4,74 (d, J = 15, 2H), 3,82 (d, J = 6, 2H), 3,64 (q, J = 6, 4H), 3,37 (t, J = 13, 2H), 3,02 (d, J = 3,5, 3H), 2,88-2,76 (d, J = 3,5, 6H).
- ¹³C RMN: 162,01, 155,28, 136,56, 132,70, 130,10, 128,84, 53,99, 44,08, 42,51, 40,73, 34,94.
- HRMS calculado para C₂₄H₂₉N₇Cl₂ (M + H): 486,194; encontrado: 486,1986.
- 25 **I-15: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-((4'-metil)piperazin-1-il-amino)-1,3,5-triazina.** 81 mg, 55% rendimiento como sólido blanco.
- ¹H RMN: 7,29-7,04 (m, 8H), 3,77-3,43 (m, 10H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 7H).
- ¹³C RMN: 157,54, 154,29, 135,50, 133,43, 129,87, 129,20, 53,50, 51,60, 43,61, 43,24, 34,26.
- HRMS calculado para C₂₄H₃₀N₈Cl₂ (M + H): 501,2049; encontrado: 501,2058.
- 30 **I-16: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(2'(piperazin-1''-il)etilamino)-1,3,5-triazina.** 116 mg, 64% rendimiento como sólido blanco.
- ¹H RMN; ¹³C RMN: 155,30, 136,51, 132,75, 130,08, 128,86, 53,20, 52,10, 42,19, 35,27, 34,64, 29,60.
- HRMS calculado para C₂₅H₃₂N₈Cl₂ (M + H): 515,2205; encontrado: 515,2204.
- 35 **I-17: 2,4-Bis-(2'-feniletilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.** 105 mg, 74% rendimiento como aceite incoloro.
- 40

^1H RMN: 7,28-7,252 (m, 4), 7,20-7,17 (m, 6H), 3,61 (dd, $J = 13, 6, 4\text{H}$), 3,41 (bb, 2H), 2,86 (t, $J = 7, 4\text{H}$), 2,41 (t, $J = 7, 2\text{H}$), 2,27 (s, 6H), 1,74 (qn, $J = 7, 2\text{H}$).

^{13}C RMN: 166,20, 139,65, 129,00, 128,74, 126,50, 57,86, 45,43, 42,28, 39,61, 36,40, 27,51.

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7$ (M + H): 432,1703; encontrado: 432,1703.

5 **I-18: 2,4-Bis-(2'-(4''-metoxyfenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.**

87 mg, 57% rendimiento como aceite incoloro.

^1H RMN: 7,11- 6,84 (m, 8H), 3,84 (m, 6H), 3,67-3,48 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 10H), 2,08 (m, 2H).

^{13}C RMN: 162,07, 158,35, 155,55, 154,55, 130,07, 129,66, 114,44, 55,94, 43,59, 42,94, 37,64, 34,25, 24,18.

HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_2$ (M + H): 480,3087; encontrado: 480,309.

10 **I-19: 2,4-Bis-(2'-(2'',4''-diclorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.** 100 mg, 88% rendimiento como aceite amarillento.

^1H RMN: 7,39-7,36 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 4H), 3,73-3,60 (m, 4H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,9 (m, 6H), 2,11-2,05 (m, 2H).

15 ^{13}C RMN: 162,78, 155,60, 154,74, 134,77, 134,30, 133,50, 131,62, 129,43, 127,36, 55,73, 43,24, 40,39, 37,36, 32,64, 24,03.

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{Cl}_4$ (M + H): 556,1317; encontrado: 556,1320.

I-20: 2,4-Bis-(2'-(4''-nitrofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

224 mg, 97% rendimiento como aceite amarronado.

20 ^1H RMN: 8,10 (d, $J = 8,7, 4\text{H}$), 7,34 (d, $J = 8,7, 4\text{H}$), 3,62 (m, 4H), 3,41 (bb, 2H), 2,96 (t, $J = 7, 4\text{H}$), 2,47 (t, $J = 7, 2\text{H}$), 2,31 (d, $J = 12, 6\text{H}$), 1,77 (qn, $J = 7, 2\text{H}$); ^{13}C RMN: 166,26, 147,53, 147,03, 129,82, 123,85, 57,59, 45,23, 41,65, 39,41, 36,31, 27,20. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_4$ (M + H): 510,2577; encontrado: 510,2594.

I-21: 2,4-Bis-(2'-(2''-fluorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

143 mg, 57% rendimiento como sólido blanco.

25 ^1H RMN: 7,25-7,15 (m, 4H), 7,11-6,99 (m, 4H), 3,76-3,65 (m, 4H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,28-3,18 (2H), 2,97-2,92 (m, 10H), 2,16-2,07 (m, 2H).

^{13}C RMN: 163,87, 161,26 (d, $J = 243$), 155,89, 155,06, 153,91, 131,05, 128,85, 124,54, 124,33, 115,38 (d, $J = 22$), 56,00, 43,58, 41,48, 37,76, 28,51, 24,11 .

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{F}_2$ (M + H): 456,2687; encontrado: 456,2701.

I-22: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

30 133 mg, 53% rendimiento como sólido blanco.

^1H RMN 7,27-7,23 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 6H), 3,70-3,61 (m, 4H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 10H), 2,14-2,03 (m, 2H).

^{13}C RMN: 163,88, 161,28 (d, $J = 236$), 155,88, 155,60, 131,00 (d, $J = 5$), 128,52, 125,00, 124,16, 115,27 (d, $J = 22$), 55,60, 43,26, 41,18, 37,11, 28,97, 24,32.

35 HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{F}_2$ (M + H): 456,2687; encontrado: 456,2705.

I-23: 2,4-Bis-(2'-(3''-indolil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

20 mg, 34% de rendimiento como un sólido marrón.

40 ^1H RMN (CD_3CN , 48°C): 9,03 (s, 2H), 7,62 (d, $J = 7,9, 2\text{H}$), 7,38 (d, $J = 8,2, 2\text{H}$), 7,12 (t, $J = 7,6, 2\text{H}$), 7,06 (s, 2H), 7,02 (t, $J = 7,4, 2\text{H}$), 5,49 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,99 (t, $J = 7,2, 4\text{H}$), 2,30 (t, $J = 6,9, 2\text{H}$), 2,16 (s, 6H), 1,68 (qn, $J = 6,6, 2\text{H}$).

^{13}C RMN (CD_3CN , 48°C): 167,86 Cq, 138,03 Cq, 129,04 Cq, 123,77 Ct, 122,71 Ct, 120,05 Ct, 119,88 Ct, 114,38 Cq, 112,55 Ct, 58,76 Cs, 45,95 Cs, 42,38 Cp, 40,45 Cs, 28,76 Cs, 26,82 Cs.

HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9$ (M + H): 498,3094; encontrado: 498,3084.

I-24: 2,4-Bis-(2'-(1''ciclohexenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

5 220 mg, 95% rendimiento como aceite transparente.

^1H RMN: 5,46 (s, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 6H), 2,34 (t, $J = 7,0$, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (t, $J = 8$, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 8H), 1,70 (qn, $J = 8,5$), 1,62 - 1,50 (m, 8H).

^{13}C RMN: 166,24, 135,08, 123,50, 57,95, 45,65, 39,66, 38,84, 38,26, 28,29, 27,79, 25,48, 23,13, 22,64.

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_7$ (M + H): 428,3502; encontrado: 428,3505.

10 **I-25: 2,4-Bis-(2'-(4''-clorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.**

110 mg, 68% rendimiento como aceite incoloro.

^1H RMN: 7,31-7,10 m (8H), 8 H, 4,56-4,58 m (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 6H), 2,24-2,01 (2H).

^{13}C RMN: 162,50, 155,10, 134,26, 129,17, 56,012, 44,89, 43,74, 38,15, 24,09.

HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{Cl}_2$ (M + H): 460,1783; encontrado: 460,1779.

15 **I-26: 2,4-Bis-(2'-(4''-fluorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.**

105 mg, 72% rendimiento como sólido blanco.

^1H RMN: 7,24-6,98 (m, 8H), 4,61 (bb, 4,61), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 6H), 2,16-2,03 (m, 2H).

^{13}C RMN: 162,80 (d, $J = 251$), 160,05, 154,73, 153,80, 131,49, 129,49, 115,93 (d, $J = 22$), 56,01, 45,05, 43,82, 38,29, 24,10.

20 HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{F}_2$ (M + H): 428,2374; encontrado: 428,2394.

I-27: 2,4-Bis-(2'-(2'',4''-diclorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

38 mg, 20% rendimiento sólido blanco.

^1H RMN: 7,41-7,05 (m, 6H Ar), 4,67-4,61 (m, 4), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 6H), 2,12-2,05 (m, 2H).

25 ^{13}C RMN: 163,64, 155,95, 155,39, 134,40, 133,88, 132,59, 129,85, 129,48, 127,28, 55,92, 43,54, 42,18, 37,95, 24,23.

HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{Cl}_4$ (M + H): 528,1004; encontrado 528,0992.

I-28: 2,4-Bis-(2'-(2'',4''-difluorofenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino) -1,3,5-triazina.

52 mg, 40% rendimiento como sólido blanco.

30 ^1H RMN: 7,29-7,18 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 4H), 4,67-4,59 (m, 4H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,91 (m, 6H), 2,14-2,05 (m, 2H).

^{13}C RMN: 163 (dd, $J_1 = 197$, $J_2 = 12$), 163,02, 160,88 (dd, $J_1 = 197$, $J_2 = 12$), 155,39, 154,79, 131,08-130,66 +, 112,09 - 111,60, 104,56 (t, $J = 25$), 56,17, 43,80, 39,11, 37,94, 24,26.

HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{F}_4$ (M + H): 464,2186; encontrado 464,2199.

I-29: 2,4-Bis-(2'-(4''-trifluorometilfenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

35 220 mg, 96% rendimiento como aceite incoloro.

^1H -RMN: 7,54-7,39 (m, 8H), 4,58 (bb, 4H), 3,37 (dd, $J = 12$ $J = 6$, 2H), 2,39-2,122 (m,8J), 1,68 (bb, 2H).

^{13}C RMN: 166,47, 166,38, 144,07, 129,57 (q, $J = 32$), 127,67, 125,54 (q, $J = 4$), 124,39 (q, $J = 270$), 57,71, 45,41, 44,32, 38,57, 27,29.

HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{F}_6$ (M + H): 528,2310; encontrado: 528,2292.

I-30: 2,4-Bis-(2'-5''-metilenedioxifenil)metilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

226 mg, 94% rendimiento como aceite incoloro.

¹H RMN: 6,84-6,70 (m, 6 H), 5,93 (s, 4H), 4,46 (bb, 4H), 3,45 (bb, 2H), 2,9-2,36 (m, 8 H), 1,82 (qn, J = 7 Hz).

¹³C RMN: 165,24, 148,06, 147,00, 133,41, 120,98, 108,48, 101,18, 77,55, 77,23, 76,91, 57,52, 44,89, 44,73, 39,40, 26,72.

HRMS calculado para C₂₄H₂₉N₇O₄ (M + H): 480,2359; encontrado: 480,2365.

I-31: 2,4-Bis-(2'-(4''-metoxicarbonilfenil)metilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

97 mg, 42% rendimiento como aceite incoloro.

¹H RMN: 7,93 (d, J = 7,7, 4H), 7,31 (d, J = 5,7, 4H), 4,57 (d, J = 5,3, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,35 (dd, J = 11,8, 6,4, 2H), 2,31 (t, J = 6,7, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,66 (qn, J = 6,7, 2H).

¹³C RMN: 167,11 C1, 166,58, 166,53, 145,20, 130,01, 129,24, 127,40, 57,96, 52,20, 45,61, 44,62, 39,81, 27,51.

HRMS calculado para C₂₈H₃₇N₇O₄ (M + H): 508,263; encontrado: 508,2633.

I-32: 2,4-Bis(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

120 mg, 80% rendimiento como sólido blanco.

¹H RMN: 7,33 (dd, J₁ = 8,7, J₂ = 5,4, 8H), 6,96 (dd, J₁ = 11,3, J₂ = 6,1, 8H), 4,23 (s, 2H), 3,71 (s, 8H), 3,41 (dd, J = 13, 2H), 2,69 (t, J = 9, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,39-2,24 (m, 8H), 1,88 (qn J = 9, 2H).

¹³C RMN: 162,09 (d, J = 247), 138,11 (d, J = 3,0), 129,51 (d, J = 7,8), 115,60 (d, J = 21), 74,66, 56,87, 51,85, 44,21, 43,51, 38,60, 26,39.

HRMS calculado para C₄₂H₄₇N₉F₄ (M + H): 754,3969; encontrado: 754,3958.

I-33: 2,4-Bis(3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

80 mg, 63% rendimiento como aceite marronoso.

¹H RMN (CD₃CN, 48°C): 9,00 (s, 2H), 7,38 (dt, J = 22,7, 7,4, 4H), 7,06 (ddd, J = 14,9, 14,0, 7,0, 4H), 4,98 (bb, 4H), 4,15 (bb, 4H), 3,52 - 3,31 (m, 2H), 2,79 (bb, 4H), 2,33 (t, J = 7,2H), 2,19 (s, 6H), 1,71 (qn, J = 7,2, 2H).

¹³C RMN (CD₃CN, 48°C): 167,70 Cq, 167,00 Cq, 137,60 Cq, 133,27 Cq, 128,38 Cq, 122,18 Ct, 120,07 Ct, 118,71 Ct, 112,06 Ct, 109,45 Cq, 58,68 Cs, 45,90 Cp, 42,48 Cs, 42,35 Cs, 40,36 Cs, 28,64 Cs, 21,97 Cs.

HRMS calculado para C₃₀H₃₅N₉F₄ (M + H): 522,3094; encontrado: 522,3079.

I-34: 2,4-Bis-(2'-(4''-hidroxicarbonilfenil)etilamino)-6-(3'-dimetilamino)propilamino)-1,3,5-triazina.

49 mg, 47% rendimiento como aceite incoloro.

¹H RMN (C₅D₅N, 70°C): 8,38 (d, J = 8,0, 4H), 7,63 (d, J = 7,7, 4H), 4,87 (s, 4H), 3,61 (t, J = 6,3, 2H), 3,09 (t, J = 7,5, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,15 - 2,05 (m, 2H).

¹³C RMN (C₅D₅N, 48°C): 169,28 Cq, 164,91 Cq, 145,54 Cq, 131,85 Cq, 131,12 Ct, 130,49 Ct, 128,38 Ct, 128,05 Ct, 56,31 Cs, 45,15 Cs, 43,19 Cp, 38,74 Cs, 25,81 Cs.

HRMS calculado para C₂₆H₃₃N₇O₄ (M + H): 480,2395; encontrado: 480,2354.

I-35: 2,4-Bis-(2'-(4''-hidroxicarbonilfenil)etilamino)-6-(butilamino)-1,3,5-triazina.

25 mg, 16% rendimiento como aceite incoloro. ¹H RMN (C₅D₅N, 70°C): 8,37 (d, J = 8,0, 4H), 7,62 (d, J = 7,8, 4H), 4,88 (s, 4H), 3,56 (t, J = 7,0, 2H), 1,63 (qn, J = 7,1, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4, 3H).

¹³C RMN (C₅D₅N, 48°C): 169,32 Cq, 166,61 Cq, 146,20 Cq, 131,73 Cq, 131,12 Cq, 130,47 Cq, 128,40 Cq, 128,05 Cq, 45,21 Cq, 41,30 Cq, 32,76 Cq, 20,83 Cq, 14,21Cq.

HRMS calculado para C₂₅H₃₀N₆O₄ (M + H): 451,2094; encontrado: 451,2087.

40

EJEMPLO 2

Expresión heteróloga de canales TRPV1 de rata y bloqueo del canal

La actividad inhibitoria de las triazinas se evaluó en canales TRPV1 de rata expresados de manera heteróloga en oocitos de anfibios. Todos los procedimientos se describieron en detalle anteriormente (García-Martínez, C. *et al.* J. Pain 2006, 7, 735-746; Valente, P. *et al.* FASEB J. 2008, 22, 3298-3309). Se registró la corriente total en oocitos inyectados con TRPV1 de rata en una solución Mg²⁺-Ringer (10 mM Hepes pH 7,4, 115 mM NaCl, 2.8 mM KCl, 0.1 mM BaCl₂, 2 mM MgCl₂), utilizando la técnica de pinzamiento de voltaje (voltaje-clamp) con dos microelectrodos, a 20°C. Los canales TRPV1 se activaron aplicando capsaicina 10 μM en ausencia o presencia de compuestos individuales a un potencial (V_h) de -60 mV. Las curvas dosis-respuesta obtenidas para los compuestos se ajustaron a la ecuación de Hill:

$$\frac{I}{I_{\max}} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[\text{bloqueador}]}{IC_{50}} \right)^{n_H}}$$

donde el IC₅₀ indica la concentración de bloqueador de canal que inhibe la mitad de la respuesta, I_{max} es la corriente obtenida en ausencia de bloqueador y n_H indica el coeficiente de Hill, el cual es una estimación del número de sitios de unión. Las curvas I-V se registraron empleando un protocolo de rampa. Los oocitos se despolarizaron de -80 mV a 20 mV en 5 s (20 mV/s). Las corrientes de fuga se midieron en ausencia de agonista y se sustrajeron de la corriente iónica registrada en presencia del ligando. La dependencia del bloqueo con el voltaje se estudió como se describe en Ferrer-Montiel *et al.* (Neuropharmacology 1998, 37, 139-147). Los datos experimentales se ajustaron a las ecuaciones de Hill o Woodhull con un algoritmo de regresión de mínimos cuadrados no lineales empleando el software GraphPad Prism 5.

RESULTADOS

Como se ilustra en la Figura 3(a-c), la aplicación de capsaicina en los oocitos que expresan el canal TRPV1, manteniendo el potencial de membrana a -60 mV, provoca el bloqueo de la corriente de manera dosis-dependiente al aplicar las triazinas I-13, I-11 y I-10, respectivamente. Cabe destacar la eficacia de bloqueo de tres de las triazinas I-10, I-11, I-13 siendo I-10 la más potente. La triazina I-10 consigue bloquear totalmente la respuesta evocada por la capsaicina a 10 μM. El bloqueo de las triazinas es reversible, como se muestra tras la recuperación de las corrientes de capsaicina al eliminar los compuestos mediante el lavado de la célula. Dado que las triazinas I identificadas son compuestos protonables a pH fisiológico y que agentes bloqueantes previamente descritos habían mostrado actividad agonista, se ha evaluado si dichas triazinas son capaces de activar el canal TRPV1. Se observa que algunas de las triazinas (I-13 y I-11) presentan actividad como agonistas, mientras otras, tal como la triazina I-10, no muestra esta actividad (Figura 3(d-f)).

En cuanto a la actividad bloqueadora global, en la Figura 4a se muestra que de las triazinas ensayadas, se puede observar que 15 de ellas produjeron un bloqueo superior al 80% de la actividad del canal. El cribado completo del conjunto de triazinas reveló que solamente unas pocas actúan como bloqueantes puros, es decir que no activan el canal (Figura 4b). La triazina más potente (I-10) no presentó actividad agonista significativa. De las relaciones dosis-respuesta del las triazinas ensayadas (Figura 4c) la triazina I-10 es la más eficaz, con un IC₅₀ de 50 ± 10 nM y un n_H de 0,9 ± 0,1. La mayor parte de las triazinas ensayadas mostraron eficacias inhibitorias en el entorno micromolar (Figura 4d).

Para investigar el mecanismo de bloqueo de la triazina I-10, se evaluó la relación corriente-voltaje. Se sabe que los bloqueadores de canal abierto son sensibles al campo eléctrico de membrana, de manera que ejercen su actividad en un intervalo definido de voltaje. Para moléculas cargadas positivamente, la eficacia bloqueadora es más potente a potenciales de membrana negativos que a positivos (V ≥ 0 mV). Como muestra la Figura 5a, la actividad bloqueadora de la triazina I-10 se presenta a potenciales de membrana negativos y está ausente a voltajes de membrana despolarizada, lo que sugiere un bloqueo fuerte dependiente de voltaje. De hecho, una representación del porcentaje de bloqueo en función del voltaje muestra una curva que podría aproximarse a un modelo Woodhull (Figura 5b), dando una distancia eléctrica del sitio de unión del bloqueador dentro del campo eléctrico de la membrana (δ) de 0,36 (Figura 5b). Este resultado es coherente con un lugar de interacción relativamente profundo en el poro acuoso del canal y con un mecanismo de bloqueo del canal de tipo no competitivo. El hecho de que la EC₅₀ de la capsaicina no se vea alterada por la presencia de I-10 (datos no mostrados) indica que este compuesto no actúa como un antagonista competitivo.

EJEMPLO 3

Medidas de potencial de membrana de nociceptores de rata en cultivo.

Se prepararon cultivos primarios de ganglios de raíz dorsal neonatales a partir de ratas recién nacidas, tal como se describe en Camprubí *et al.* (FASEB J. 2009, 23, 3722-3733). De forma resumida, ratas Wistar de 3-6 días de edad se anestesiaron y decapitaron. La médula espinal se extrajo y se separaron las neuronas DRG, las cuales se diseccionaron

con la ayuda de un microscopio y se transfirieron a 2 ml de medio Eagle (Dulbecco) modificado (DMEM) suplementado con colagenasa IA. Después de la digestión en colagenasa a 37 °C durante 60 minutos, las células se centrifugaron durante 5 min y se resuspendieron en DMEM que contenía un 10% de suero fetal bovino (FBS). Las células se dispersaron a través de jeringuillas de 0,9 mm y posteriormente de 0,43 mm y se filtraron a través de un filtro de 40 µm. Tras la centrifugación (1000 rpm durante 10 min), las células se resuspendieron en DMEM conteniendo 10% de SFB, 1% de penicilina / estreptomina, 1% de L-Glutamina, 100 ng/ml de NGF, citosina arabinosa 10 µM y se colocaron en placas cubiertas con polilisina-laminina. Las células neuronales se mantuvieron en un incubador humidificado con 5% CO₂. Todos los experimentos se llevaron a cabo en el tercer-cuarto día de cultivo.

Los experimentos de medidas electrofisiológicas con neuronas DRG se llevaron a cabo utilizando la solución de pipeta (solución interna) con la siguiente concentración de sales: 144 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 5 mM EGTA y HEPES 10 mM, pH 7,2 ajustado con KOH; mientras que la solución externa contenía: 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM de glucosa, pH 7,4 ajustado con NaOH y la osmolaridad mantenida alrededor de 315 mosm/kg con manitol. Se aplicó un sistema de microperfusión local a base de gravedad a un flujo de 200 µl/min colocado en ~100 µm de las células registradas para aplicar las distintas soluciones salinas. El voltaje de membrana se registró mediante "patch-clamp" utilizando la configuración de célula entera descrito en García-Sanz *et al.* (J. Neurosci. 2004, 24, 5307-5314). Las pipetas de registro se prepararon a partir de capilares de vidrio de paredes delgadas de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, FL), estiradas con un estirador horizontal (P-97, Sutter Ins. Co., Novato, CA) para tener una resistencia de 2-4 MΩ y se rellenaron con la solución interna. Los datos se recogieron utilizando un filtro de 10 kHz (EPC10 con el software "pulse", HEKA electronics, Lambrecht, Alemania) y empleando un filtro de 3 kHz para el análisis (PulseFit 8.54, HEKA; Origin 7.5, OriginLab Corp. Southamton MA). La resistencia en serie fue normalmente menor de 10 MΩ y se compensó al 60-80% para minimizar los errores de voltaje. Las células se visualizaron usando un microscopio invertido (Axiovert 200 HAL 100, Zeiss) equipado con objetivos de 40X, 20X y 10X. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente (18-21 °C). Los datos se expresan como media ± error estándar (SE) de varias células (n) en diferentes condiciones.

25 **Preparación de fibras nociceptoras de rodilla de rata**

Las ratas macho adultas de la variedad Wistar (300-350 g) se anestesiaron con tiopental (100 mg/kg por vía intraperitoneal (ip)). La tráquea, la vena femoral izquierda y la arteria femoral se canularon. La presión arterial se monitorizó de forma continua. Se insertó un catéter adicional en la arteria safena derecha para realizar inyecciones locales de las triazinas en la zona de la articulación. El fémur derecho se fijó con un tornillo especialmente diseñado y se formó una cavidad separando la piel. La cavidad se llenó con aceite de parafina caliente. Se diseccionó el extremo proximal del nervio safeno para la obtención de filamentos finos. Las fibras nerviosas que inervan la articulación de la rodilla se identificaron mediante la localización de campo receptor, que fue determinado por la descargas de potenciales de acción del tejido de la rodilla y tejidos adyacentes en respuesta a la presión producida con una punta de vidrio. Los registros se realizaron en filamentos que contenían entre 2 y 5 unidades identificables. Los estímulos mecánicos consistieron en rotaciones hacia el interior y el exterior de la articulación de la rodilla en los rangos de movimiento nocivo y normal con una duración de 10 segundos. Para comprobar que las soluciones que se inyectaron alcanzaron las terminaciones sensoriales de la articulación, se examinó la activación de las fibras sensoriales articulares inyectando intrarterialmente KCl (0,1 mM, 0,1 ml). Todos los resultados se expresan como la media ± SEM, con N (número de animales) ≥ 7. Los datos se analizaron estadísticamente con los tests ANOVA de una o dos variables, estableciendo el parámetro $p < 0,05$.

RESULTADOS

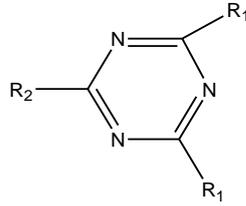
Se ha estudiado la actividad *in vivo* de la triazina I-10 para evaluar su potencial como analgésico. Así, se investigó el bloqueo de TRPV1 localizado en las fibras nerviosas terminales polimodales nociceptoras por parte de I-10. En estos experimentos se midió el efecto de I-10 sobre las descargas sensoriales evocadas por capsaicina y por la estimulación mecánica nociva (Figura 6). Como se muestra en la Figura 7a, la aplicación de capsaicina 10 µM provoca un incremento en la actividad nerviosa que se atenúa gradualmente hasta el 50% de la actividad inicial, tras repetidas aplicaciones de la capsaicina, lo que refleja el conocido proceso de taquifilaxia inducido por capsaicina. En presencia de 10 µM de la triazina, el decrecimiento de la actividad nerviosa evocada por capsaicina fue significativamente mayor (hasta un 75%) que el inducido por la taquifilaxia del receptor, lo que indica una actividad inhibitoria del compuesto I-10 *in vivo*. Por el contrario, el compuesto no afecta la descarga evocada por estimulación mecánica (Figura 7b), lo que indica una actividad bloqueadora específica de la triazina I-10.

Esta observación se confirmó por la ausencia de efecto del bloqueador sobre el potencial en reposo de la neurona y los potenciales de acción espontáneos en cultivos primarios de neuronas sensoriales de rata (Figura 8). Se debe tener en cuenta que la actividad aparentemente mayor de la neurona expuesta al vehículo (0,001% DMSO en lugar de la triazina) se debe principalmente a su potencial de reposo más despolarizado (-41 mV), en comparación con el registrado en la neurona en presencia de la triazina (-53 mV) (Figura 8 c) y d)).

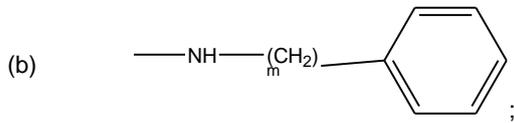
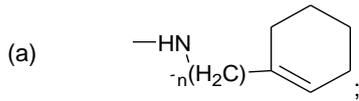
En conjunto, estos resultados indican que la triazina I-10 es un bloqueador de canal abierto y junto con su selectividad proveen el fundamento para considerar la triazina I-10 como un candidato para el desarrollo de fármacos para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio.

REIVINDICACIONES

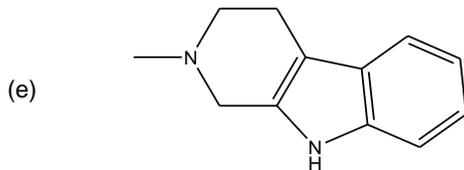
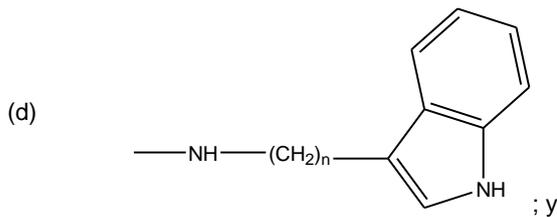
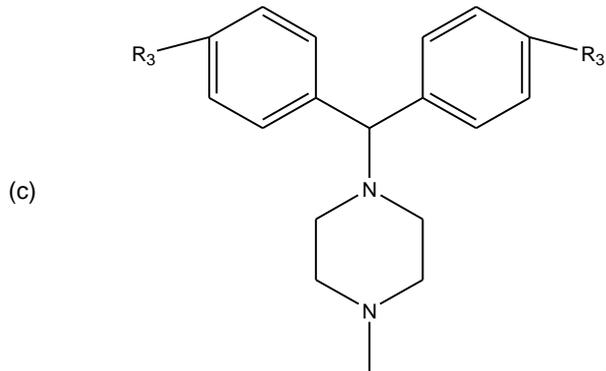
1. Compuesto inhibidor de la actividad de TRPV1 de fórmula (I):



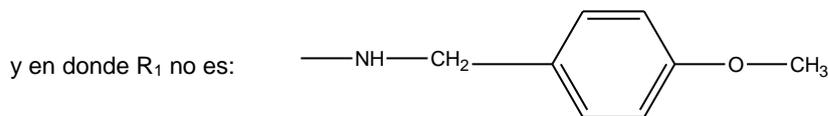
en donde ambos R_1 son iguales y R_1 se selecciona del grupo formado por:



, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: $O-C_1-C_3$ alquil, nitro, halógeno, $COOR$ y COR (en donde R es C_1-C_3 alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R_3 es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;



y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:

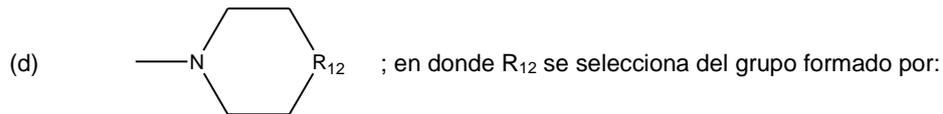
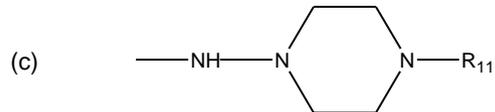
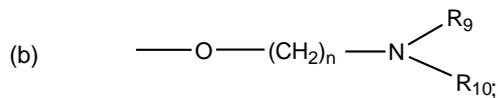
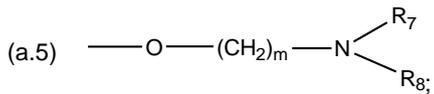


(a.1) NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C₁-C₃ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

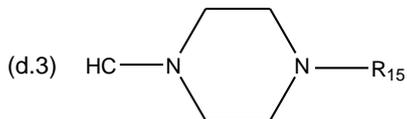
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo

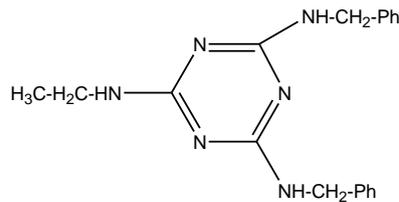


(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,



y en donde el compuesto no es:

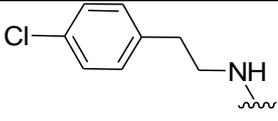
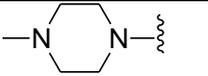
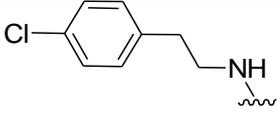
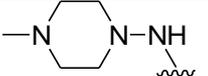
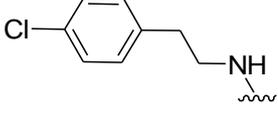
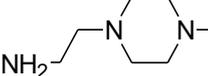
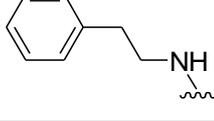
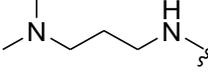
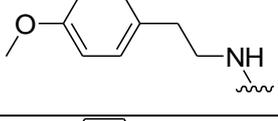
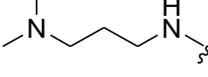
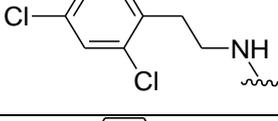
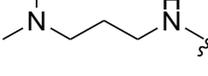
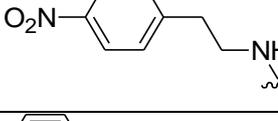
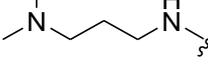
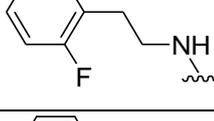
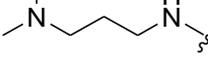
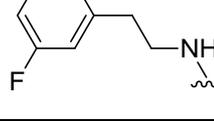
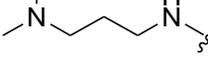
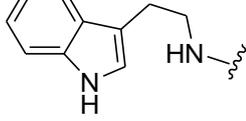
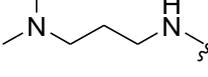
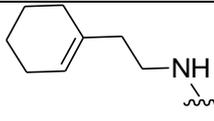
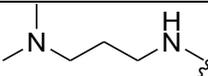
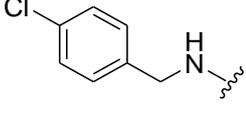
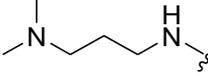
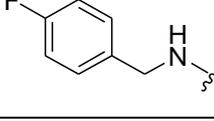
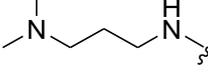


en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en donde R₁ y R₂ en la fórmula I se seleccionan del grupo consistente en:

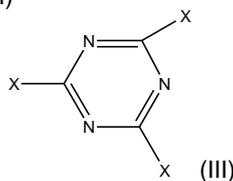
Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

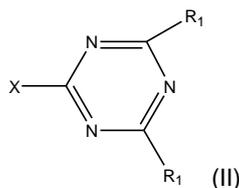
4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



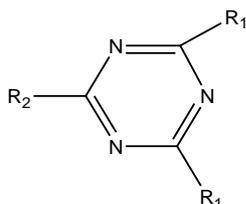
5

donde X es un halógeno o $-\text{OSO}_2\text{R}$, en donde R se selecciona del grupo: metilo, CF_3 y paratolilo, con un compuesto R_1H , donde R_1 tiene el significado previamente indicado, para formar un compuesto de fórmula (II); y

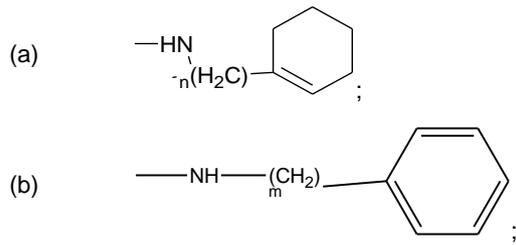


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto R_2H , donde R_2 tiene el significado previamente indicado.

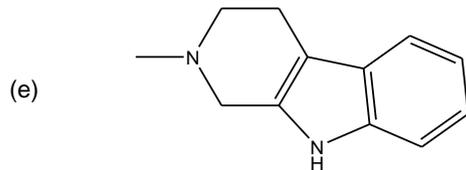
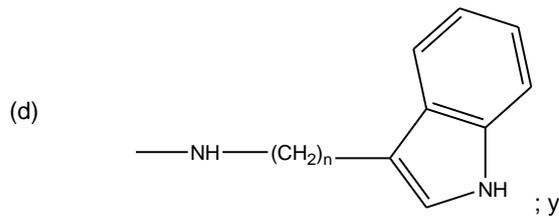
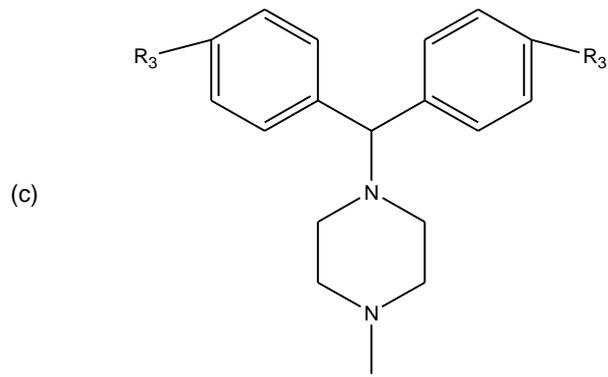
5. Composición farmacéutica o cosmética que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.
6. Composición según la reivindicación 5, que se administra por vía tópica, transdérmica, oral, nasal, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, enteral o parenteral.
10. Composición según la reivindicación 6, en donde la administración tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin agujas mediante presión, parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el vehículo se selecciona del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y soportes lipídicos nanoestructurados.
20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde dicha composición se presenta en forma de una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.
25. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde dicha composición se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.
30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde el compuesto se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.
35. Composición según la reivindicación 11, en donde dicho tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde dicha composición comprende adicionalmente una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en donde dicho adyuvante es de origen sintético, es un extracto vegetal, proviene de un procedimiento de biotecnológico o proviene de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico.
15. Uso de un compuesto de fórmula:



en donde ambos R_1 son iguales y R_1 se selecciona del grupo formado por:



en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R₃ es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;

y en donde R₂ se selecciona del grupo formado por:

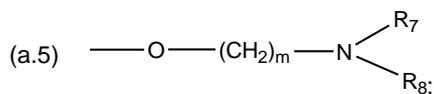


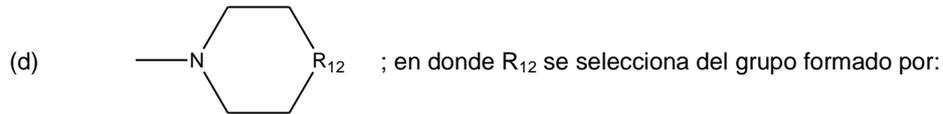
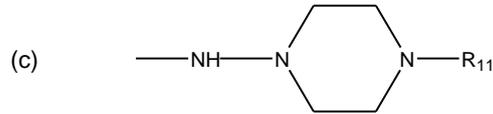
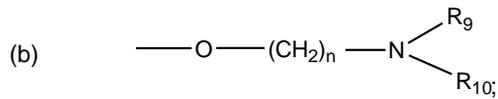
(a.1) NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un C₁-C₃ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

(a.3) Hidrógeno

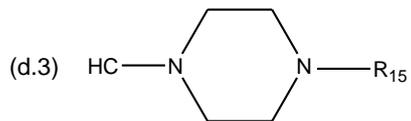
(a.4) Heterociclo





(d.1) N- C₁-C₃ alquilo lineal,

(d.2) N-(CH₂)_m-NR₁₃R₁₄,

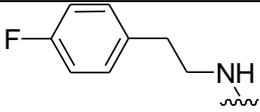
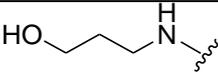
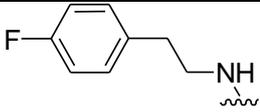
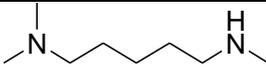
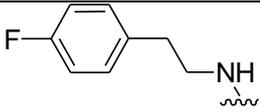
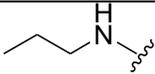
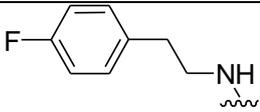
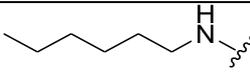
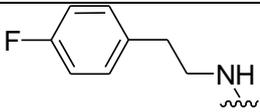
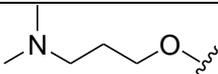
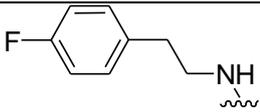
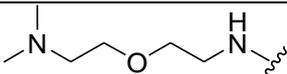
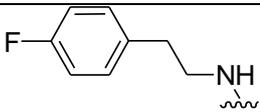
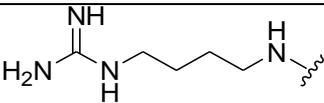
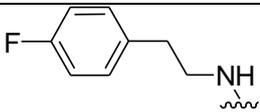
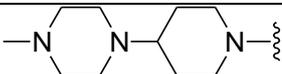
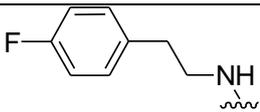
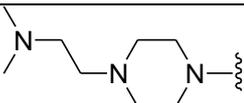
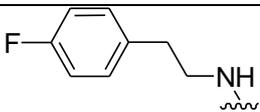
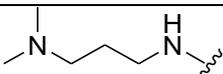
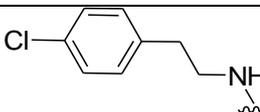
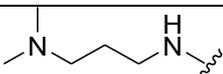
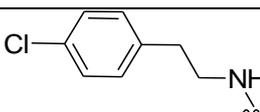
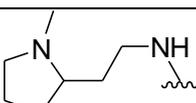
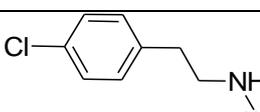
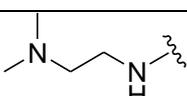


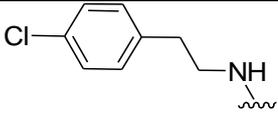
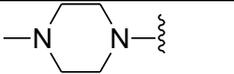
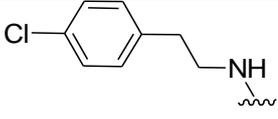
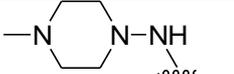
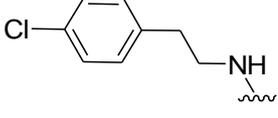
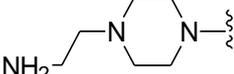
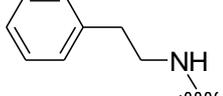
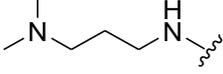
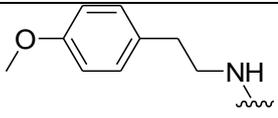
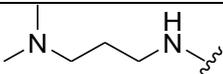
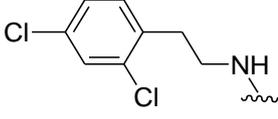
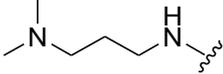
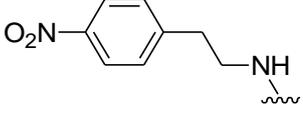
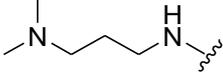
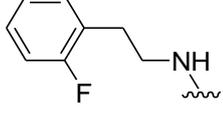
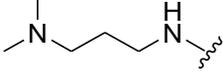
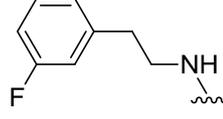
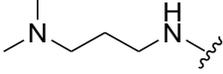
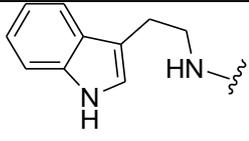
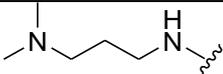
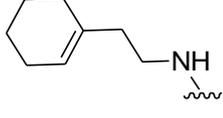
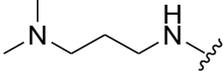
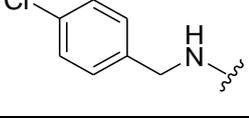
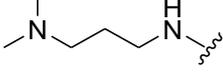
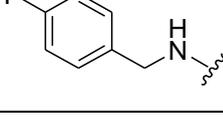
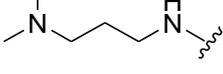
en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₅ son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y C₁-C₃ alquilo lineal;

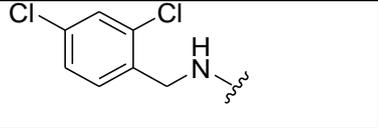
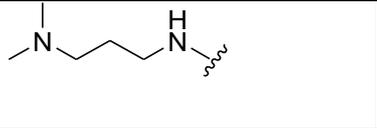
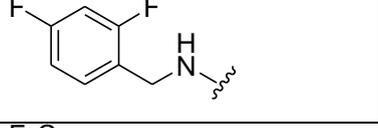
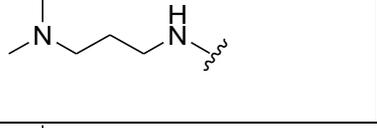
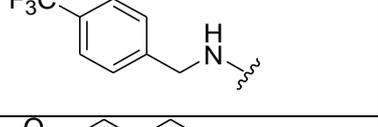
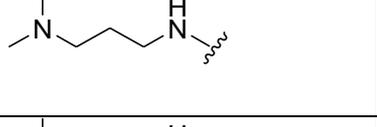
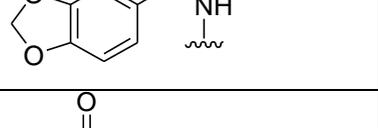
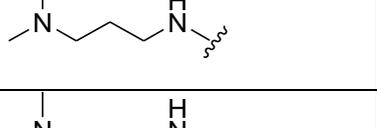
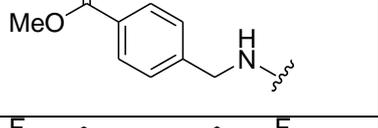
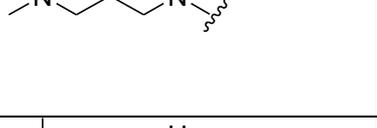
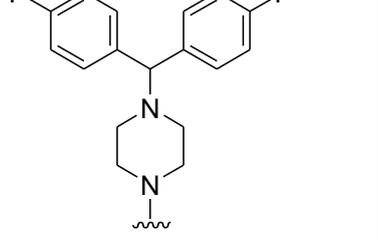
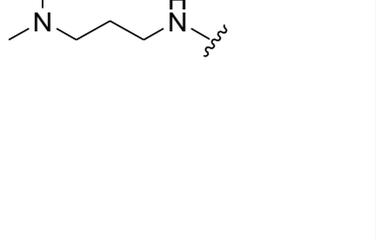
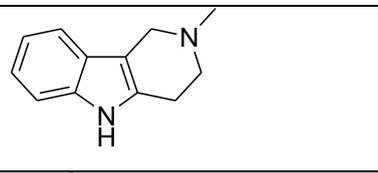
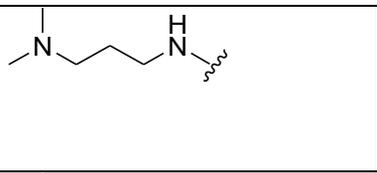
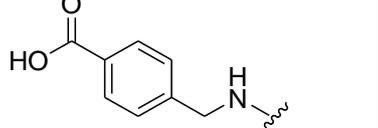
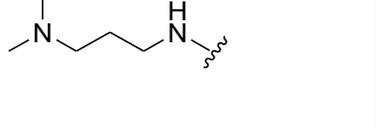
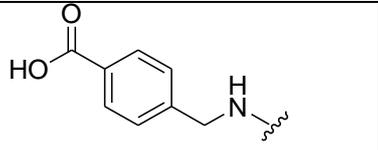
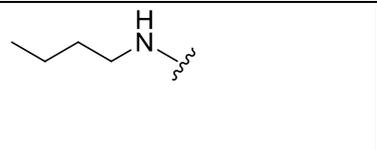
o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades de la piel, mucosa y/o uñas y desórdenes asociados con desequilibrios del calcio.

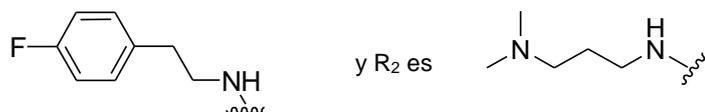
16. Uso según la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en:

Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

17. Uso según la reivindicación 16, en donde R₁ es



18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 en donde el tratamiento y/o prevención del dolor y/o inflamación están asociados a un desorden seleccionado del grupo que consiste en desórdenes epiteliales, enfermedades gastrointestinales, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedades del tracto urinario, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades cerebrales, enfermedades del sistema reproductivo y cáncer.

19. Uso según la reivindicación 18, en donde las enfermedades gastrointestinales se seleccionan del grupo formado por enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágica y colitis ulcerosa.

20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el dolor se selecciona del grupo formado por dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor de corazón, dolor pancreático, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor del bazo, dolor de hígado, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del colon irritable, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operativo, dolor post-operativo debido a las incisiones quirúrgicas, dolor post-operativo debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor post-operativo debido a la sustitución de huesos, dolor post-operativo debido a las infecciones, dolor debido a cáncer, el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor músculo-esquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, dolor neurálgico, dolor de cuello asociado a distonias cervicales, dolor de espalda, lumbalgias, ciáticas, inflamación neurogénica, irritación cutánea, pieles sensibles, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eccema, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, neuralgia post-herpética, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, parestesias, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor asociado a procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico y dolor o irritación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos.

21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde la inflamación es consecuencia de desórdenes o patologías seleccionados del grupo formado por desórdenes relacionados con inflamación neurogénica, desórdenes relacionados con inflamación de articulaciones, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, asma, inflamación hepática, inflamación intestinal, condiciones relacionadas con inflamación crónica, con inflamación aguda, nefritis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, glomerulonefritis, vasculitis y sarcoidosis.

22. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el prurito es un prurito asociado a enfermedades y/o desórdenes epiteliales seleccionados del grupo formado por dermatitis, dermatitis atópica, fotodermatitis, eczema, piel sensible, psoriasis, caspa, seborrea, pie de atleta, quemaduras solares, xerosis y piel seca, o el prurito asociado con la diálisis, asociado con el embarazo, asociado con la menopausia, la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida, varicela, herpes, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, cáncer de pulmón, las enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, fallo hepático, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus sistémico eritematoso, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, enfermedades paratiroideas, diabetes mellitus, enfermedades renales, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad.

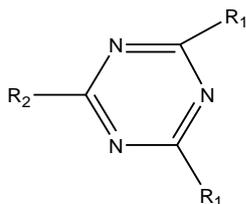
23. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde los desórdenes y/o enfermedades de las vías respiratorias se seleccionan del grupo formado por enfermedades obstructivas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, asma, asma causada por irritantes industriales, fibrosis quística, bronquiectasias, bronquiolitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, o tuberculosis; enfermedades pulmonares restrictivas como asbestosis, fibrosis causada por radiación, alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por insensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria infantil, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, neumonía idiopática intersticial, neumonía eosinofílica, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, y proteinosis alveolar pulmonar; infecciones del tracto respiratorio incluyendo resfriado común, sinusitis, amigdalitis, faringitis, laringitis o neumonía; tumores malignos respiratorios como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células grandes, carcinoide, mesotelioma, cáncer metastásico de pulmón, cáncer metastásico de células germinales, tumores benignos respiratorios como hamartoma pulmonar; malformaciones congénitas como el secuestro broncopulmonar y malformación congénita adenomatoide quística; enfermedades de la cavidad pleural como empiema y mesotelioma; enfermedades vasculares pulmonares como embolia, tromboembolismo pulmonar, embolia gaseosa o iatrogénica, hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, inflamación y daño a los capilares en los pulmones resultando en goteo de sangre dentro de los alvéolos; trastornos que afectan a la mecánica para respirar como apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis; dificultad para respirar o disnea, tos, tos con sangre o hemoptisis, dolor en el pecho como dolor torácico pleurítico, respiración ruidosa, sibilancias y cianosis.

24. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde los desórdenes de la piel se seleccionan del grupo formado por sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea

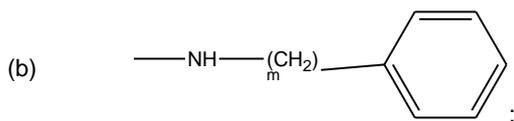
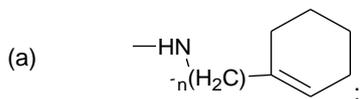
post-depilación, irritación cutánea post-afeitado, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis del pañal, fotodermatitis, psoriasis, eczema, quemaduras, quemaduras solares, piel sensible, xerosis y piel seca.

5 25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde los desórdenes asociados con desequilibrio del calcio se seleccionan del grupo formado por deficiencia en vitamina D, raquitismo, osteomalacia, retardo en el crecimiento, osteoporosis post-menopáusicas, hipercalciuria y desórdenes relacionados con la hormona paratiroidea.

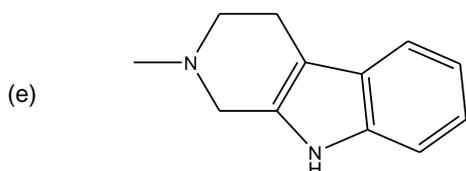
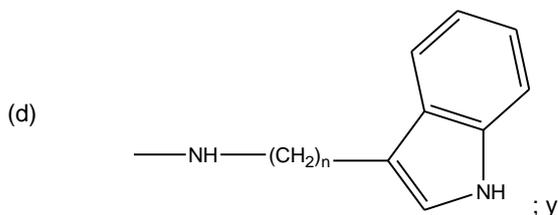
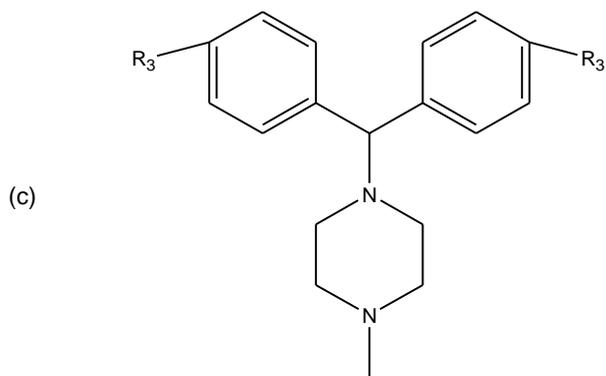
26. Un método cosmético para el cuidado de la piel, mucosas y/o uñas que comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula I o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto, en donde la fórmula I es:



en donde ambos R₁ son iguales y R₁ se selecciona del grupo formado por:

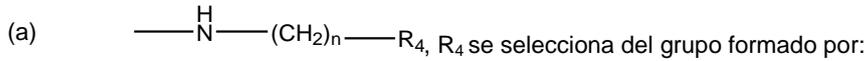


, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido en cualquier posición por un grupo seleccionado entre: O-C₁-C₃ alquil, nitro, halógeno, COOR y COR (en donde R es C₁-C₃ alquilo lineal o H), o bien puede comprender dos sustituyentes adyacentes que juntos forman un dioxolano;



en donde R_3 es un halógeno, n se selecciona entre 1, 2 y 3 y m entre 1, 2, 3, 4 y 5;

y en donde R_2 se selecciona del grupo formado por:

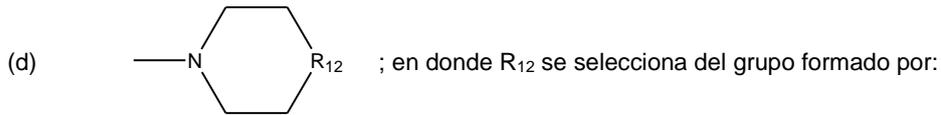
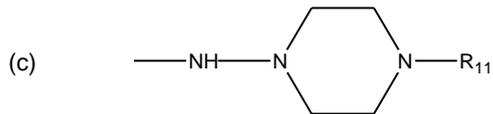
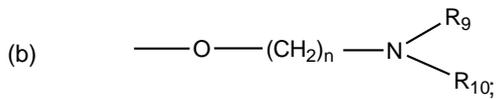
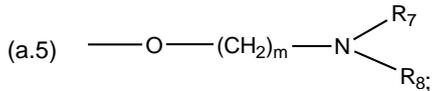


(a.1) NR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 son independientes y se seleccionan del grupo formado por: un $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo lineal, hidrógeno y grupo formamida;

(a.2) grupo hidroxilo

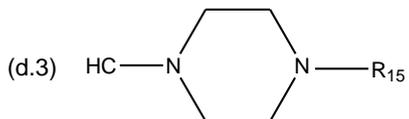
(a.3) Hidrógeno

(a.4) Heterociclo



(d.1) N- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo lineal,

(d.2) $\text{N-(CH}_2)_m\text{-NR}_{13}\text{R}_{14}$,

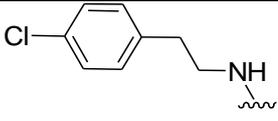
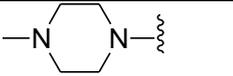
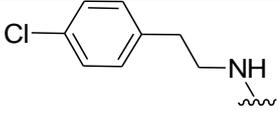
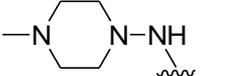
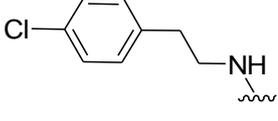
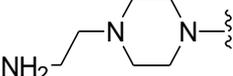
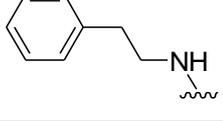
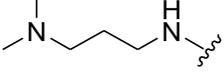
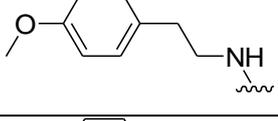
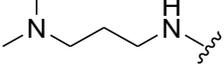
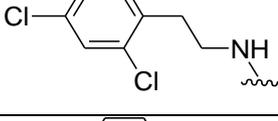
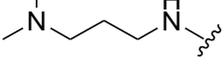
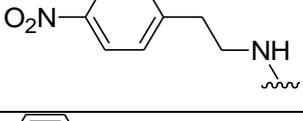
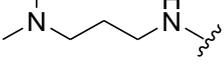
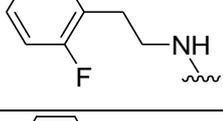
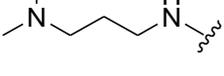
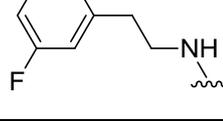
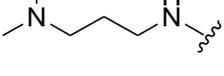
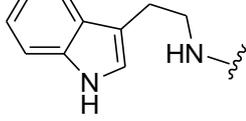
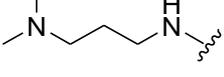
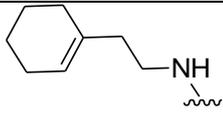
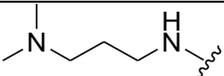
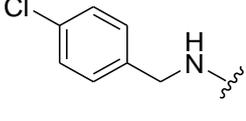
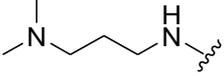
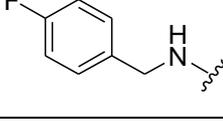
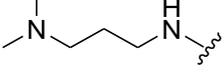


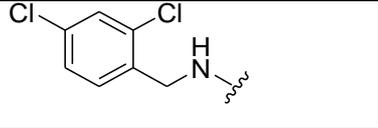
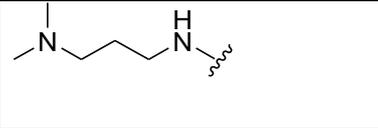
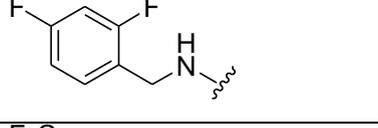
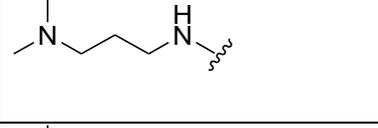
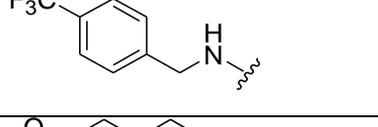
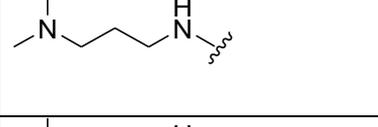
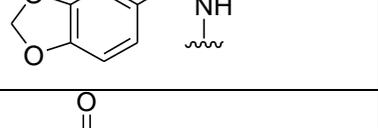
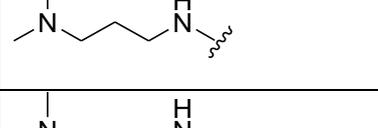
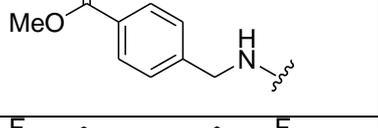
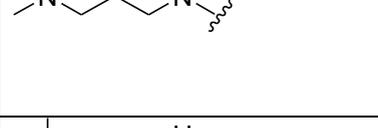
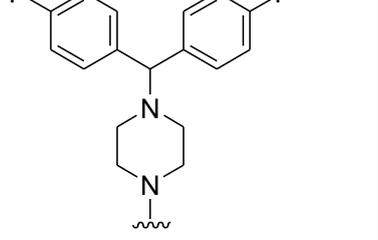
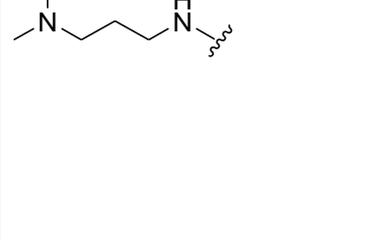
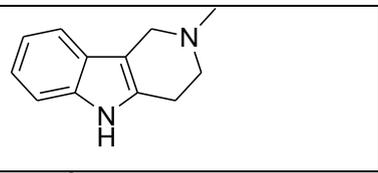
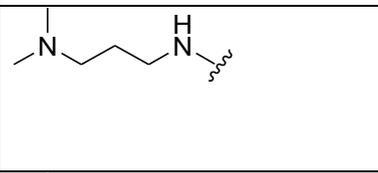
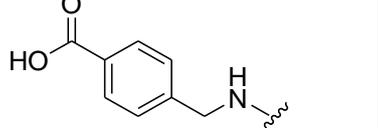
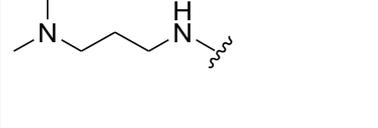
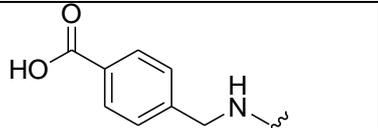
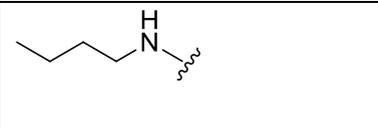
en donde n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, m entre 1, 2 y 3 y en donde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{15} son independientes y se seleccionan entre hidrógeno y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo lineal;

o cualesquiera sales, solvatos y prodrogas cosméticamente aceptables de dicho compuesto.

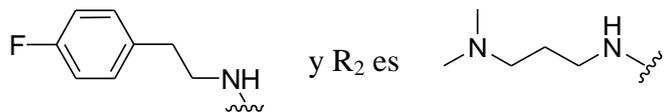
27. Método según la reivindicación 26, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en:

Compuesto	R ₁	R ₂
I1		
I2		
I3		
I4		
I5		
I6		
I7		
I8		
I9		
I10		
I11		
I12		
I13		

I14		
I15		
I16		
I17		
I18		
I19		
I20		
I21		
I22		
I23		
I24		
I25		
I26		

127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

28. Método según la reivindicación 27, en donde R₁ es



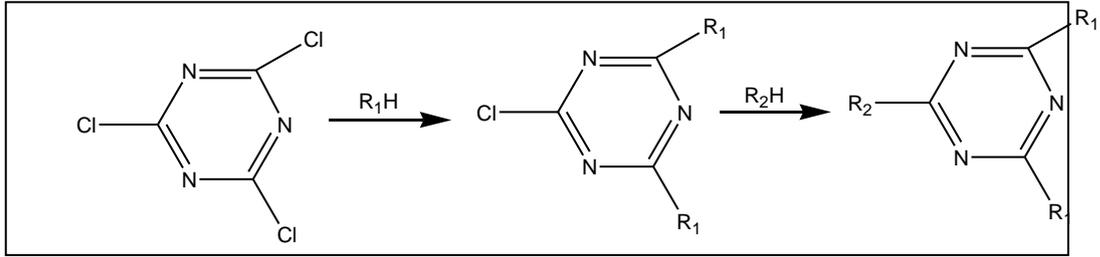


FIG. 1

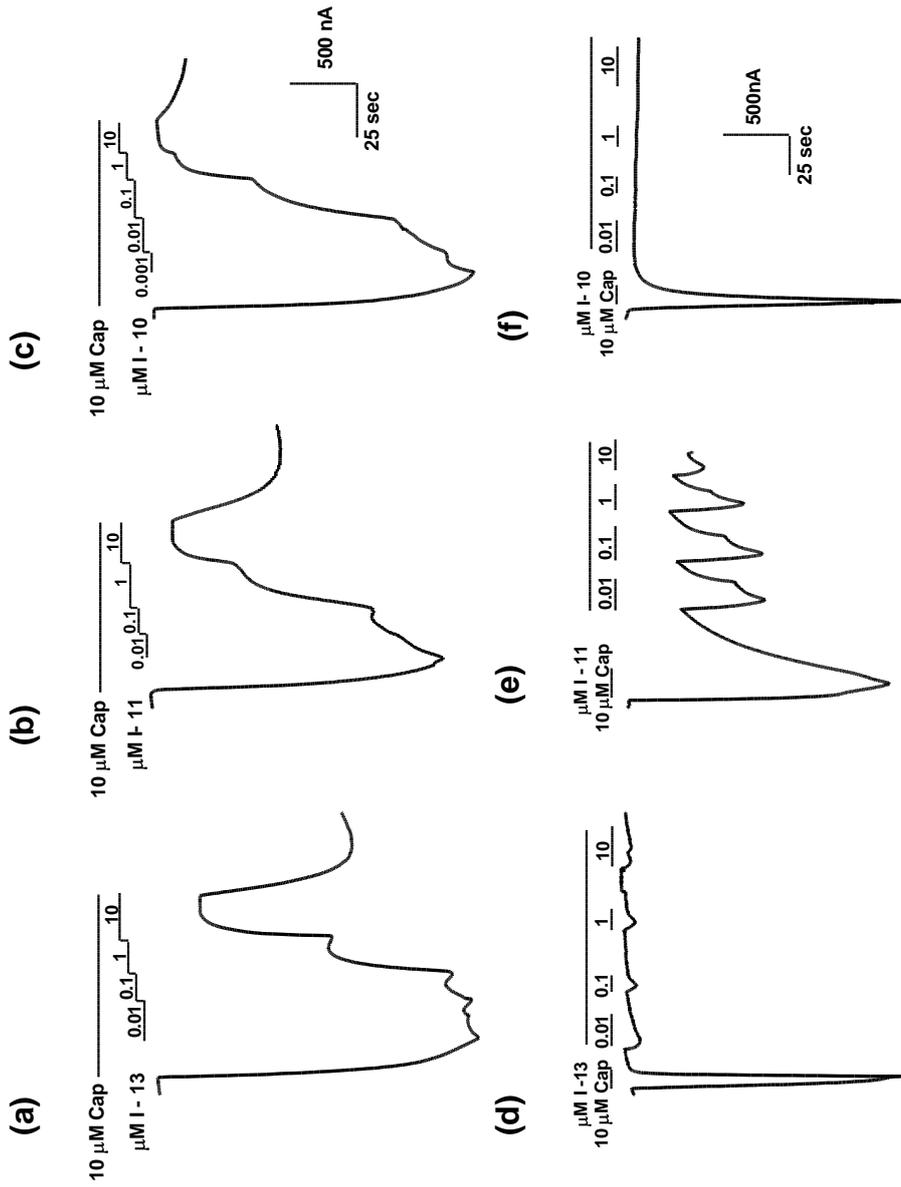


FIG. 3

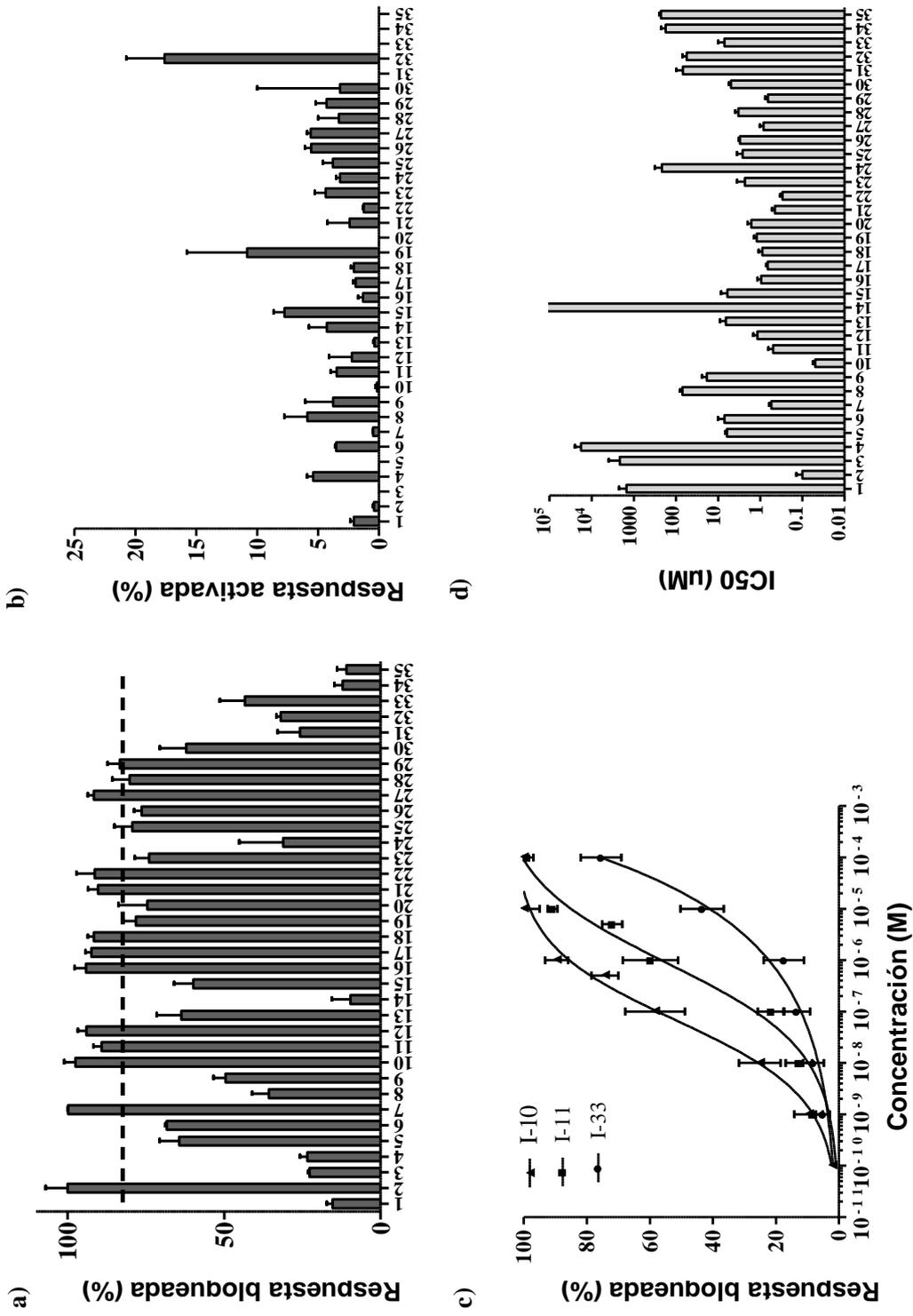


FIG. 4

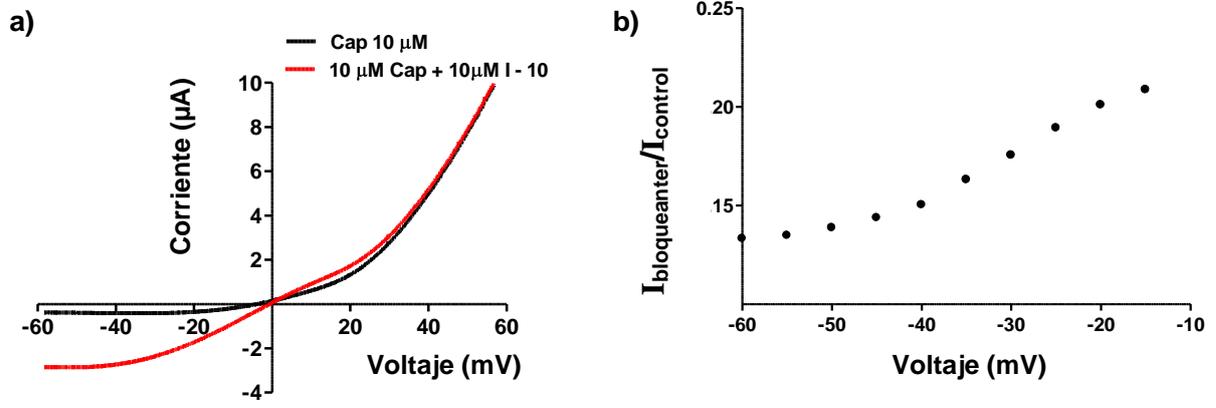


FIG. 5

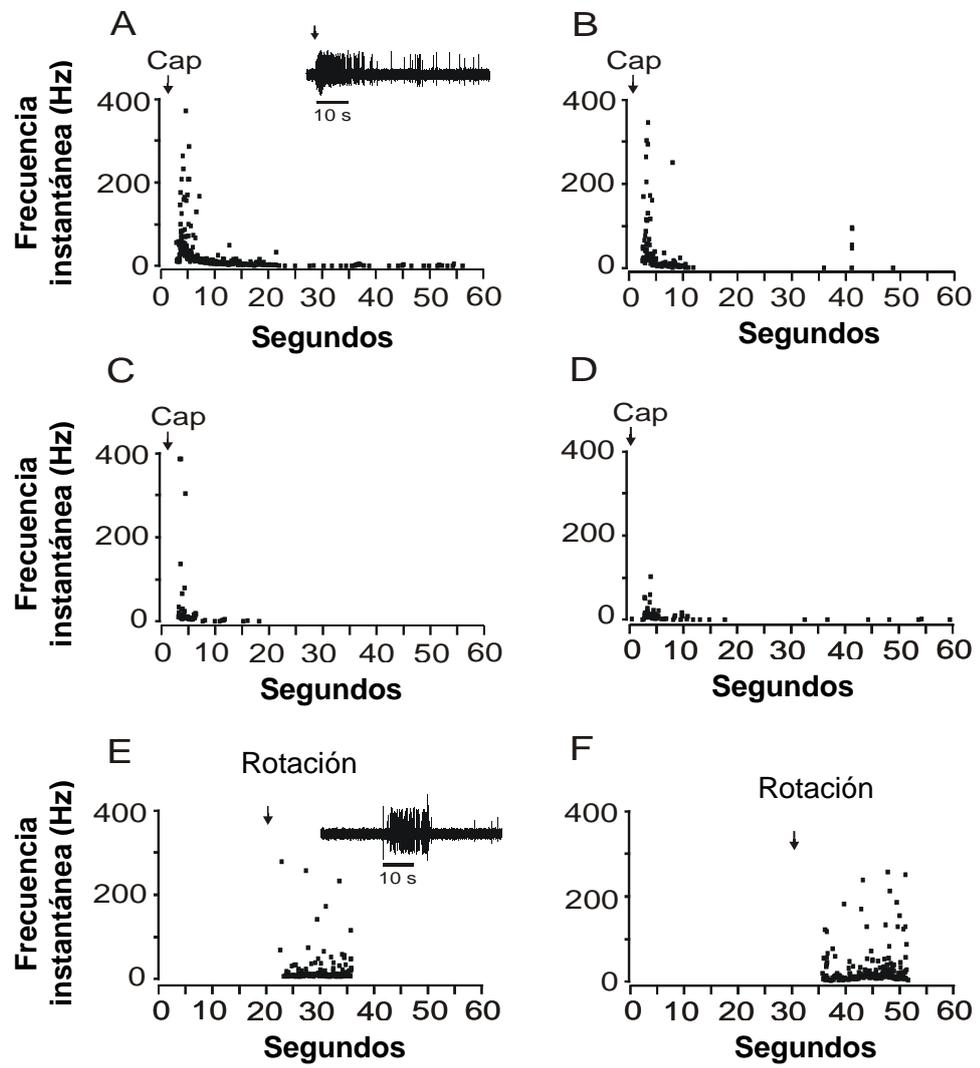


FIG. 6

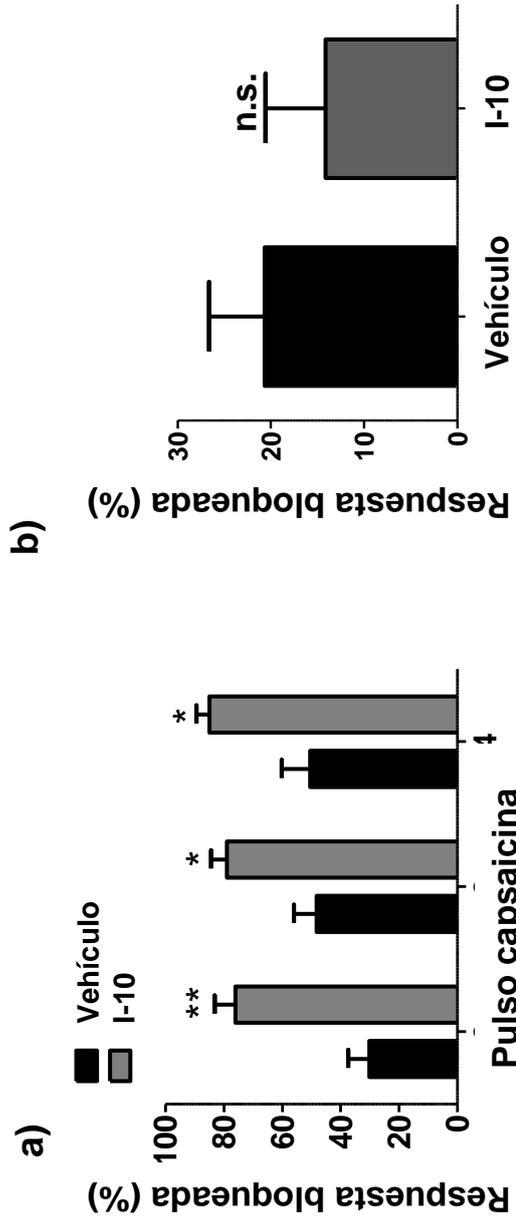


FIG. 7

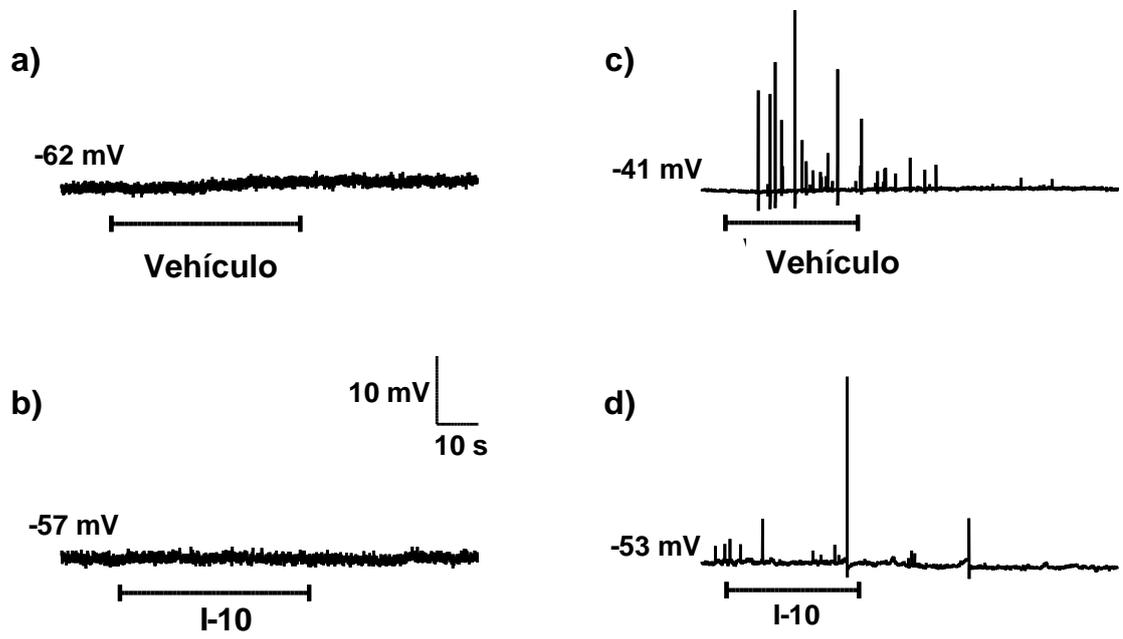


FIG. 8



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130537

②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D251/52** (2006.01)
C07D251/54 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2005009980 A1 (NEUROGEN CORP et al.) 03.02.2005, páginas 1-4,52-61; compuesto 54; reivindicación 1.	1-28
A	WO 2005009977 A1 (NEUROGEN CORP et al.) 03.02.2005, página 4, línea 6 – página 7, línea 6; páginas 52-56.	1-28
A	JIN KIM, Y. et al. "Identification of 12Cys β on tubulin as the binding site of tubulyzine". Bioorganic Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14, N. 4, páginas 1169-1175. Ver Resumen; Introducción, líneas 1-4; Apartado 3.1.2.	1-28
A	WO 03032903 A2 (UNIV NEW YORK) 24.04.2003, párrafos 2,18; páginas 14-18,20-21.	1-28
A	US 3627734 A (OHUCHI SHIGEHIRO et al.) 14.12.1971, columna 3, líneas 43-61; tabla 9; reivindicaciones 1-5.	1-28

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.10.2012

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.10.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2005009980 A1 (NEUROGEN CORP et al.)	03.02.2005
D02	WO 2005009977 A1 (NEUROGEN CORP et al.)	03.02.2005
D03	JIN KIM, Y. et al. "Identification of 12Cys β on tubulin as the binding site of tubulyzine". Bioorganic Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14, N. 4, páginas 1169-1175.	02.11.2005
D04	WO 03032903 A2 (UNIV NEW YORK)	24.04.2003
D05	US 3627734 A (OHUCHI SHIGEHIRO et al.)	14.12.1971

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a triazinas trisustituidas por grupos amina de fórmula general I, a un procedimiento de preparación de dichos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Se refiere igualmente al uso de dichos compuestos para el tratamiento del dolor y/o inflamación y a un método farmacéutico o cosmético para el cuidado de la piel, mucosas o uñas que comprende la administración de una triazina de fórmula general 1.

El documento D01 divulga triazinas trisustituidas por grupos amino, siendo uno de ellos un grupo fenilamino. Uno de los compuestos divulgados es la (4-butilfenilamino)-di-(2-clorobenzilamino)-1,3,5-triazina. Dichos compuestos regulan la actividad del receptor vaniloide VR1, pudiendo ser utilizados en el tratamiento del dolor inflamatorio (páginas 1-4 y 52-61; compuesto 54; reivindicación 1).

El documento D02 divulga triazinas trisustituidas en las que uno de los sustituyentes es un grupo amino, las cuales son inhibidores de la activación del receptor VR1. Dichos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de composiciones farmacológicas para el tratamiento del dolor (página 4, línea 6-página 7, línea 6; páginas 52-56).

El documento D03 divulga el compuesto 2-(1,6-hexanediamina)-4,6-di(4-metoxibenzilamino)-1,3,5-triazina. Dicho compuesto presenta afinidad por tubulizinas, siendo utilizado para identificar los puntos de enlace en el dímero de tubulina que es uno de los objetivos en las terapias anticancer (Resumen; Introducción, líneas 1-4; Apartado 3.1.2.).

El documento D04 divulga triazinas sustituidas por al menos un grupo metoxibenzilamino. Dicho grupo es crítico en la actividad antitubulina de dichas triazinas, pudiendo ser utilizados en terapias anticáncer (párrafos 2 y 18; páginas 14-18 y 20-21).

El documento D05 divulga el compuesto 2-(etilamina)-4,6-di(benzilamina)-1,3,5-triazina como aditivo de poliéster para la obtención de fibras de poliéster de fácil teñido (columna 3, líneas 43-61; tabla 9; reivindicaciones 1-5).

Se considera que ninguno de dichos documentos, considerados los más cercanos en el estado de la técnica, divulga ni dirige al experto en la materia hacia triazinas que presentan dos sustituyentes amino iguales como los definidos en la reivindicación 1 de la solicitud, junto a otro sustituyente que sea un grupo aminoalquilo o alcoxi-amino y que no sean el compuesto 2-(etilamina)-4,6-di(benzilamina)-1,3,5-triazina.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-28 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).