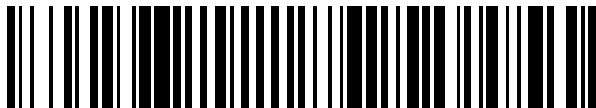


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 402 104**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.1998 E 10160063 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2201945**

(54) Título: **Uso de 2-aminoacetamidas sustituidas para el tratamiento o alivio de la ansiedad**

(30) Prioridad:

21.11.1997 US 66707 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

(73) Titular/es:

**PURDUE NEUROSCIENCE COMPANY (100.0%)
ONE STAMFORD FORUM 201 TRESSER
BOULEVARD
STAMFORD, CT 06901-3431, US**

(72) Inventor/es:

**LAN, NANCY C;
WANG, YAN y
CAI, SUI XIONG**

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 402 104 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de 2-aminoacetamidas sustituidas para el tratamiento o alivio de la ansiedad

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0001] Esta invención está dentro del campo de la química farmacéutica. En particular, la invención se refiere 10 a 2-aminoacetamidas sustituidas y al descubrimiento de que estos compuestos actúan bloqueando los canales de sodio (Na^+). La invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (II) para su uso en un procedimiento para curar o aliviar la ansiedad, como se especifica en las reivindicaciones.

Antecedentes de la técnica relacionada

[0002] Se ha demostrado que diversas clases de fármacos terapéuticamente útiles, incluidos anestésicos 15 locales como lidocaína y bupivacaína, antiarrítmicos como propafenona y amioclaron, y anticonvulsivos como lamotrigina, fenitoína y carbamazepina, comparten un mecanismo común de acción bloqueando o modulando la actividad de los canales de Na^+ (Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65 (1987)). Se considera que cada uno 20 de estos fármacos actúa interfiriendo con el flujo de entrada rápido de iones Na^+ .

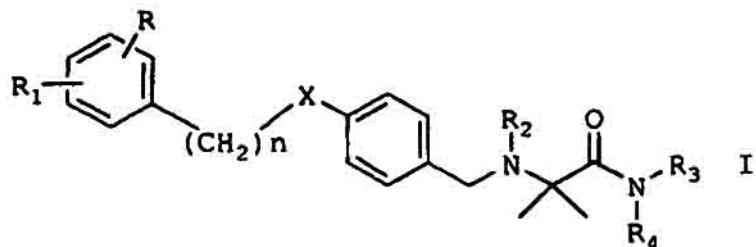
[0003] Recientemente se ha comprobado que otros bloqueantes de canales de Na^+ , como BW619C89 y lifarcicina, son neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal y están siendo utilizados actualmente en ensayos clínicos (Graham y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 269:854-859 (1994); Brown y col., British 25 J. Pharmacol. 115:1425-1432 (1995); SCRIP 1870:8 (1993); SCRIP 1773:14 (1992)).

[0004] La actividad neuroprotectora de los bloqueantes de canales de Na^+ es debida a su eficacia para 30 disminuir la concentración extracelular de glutamato durante la isquemia inhibiendo la liberación de este aminoácido neurotransmisor excitotóxico. Determinados estudios han mostrado que, a diferencia de los antagonistas del receptor de glutamato, los bloqueantes de canales de Na^+ previenen el daño hipóxico sobre la sustancia blanca de mamíferos (Stys y col., J. Neurosci. 12:430-439 (1992)). Por tanto, pueden ofrecer ventajas para tratar determinadas tipos de ictus o traumatismos neuronales donde el daño de las vías de la sustancia blanca es prominente.

[0005] Otro ejemplo de uso clínico de un bloqueante de canales de Na^+ es el riluzol. Se ha demostrado que 35 este fármaco prolonga la supervivencia en una subpoblación de pacientes con ELA (Bensimm y col., New Engl. J. Med. 330:585-591 (1994)) y, posteriormente, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de esta enfermedad. Además de los usos clínicos mencionados anteriormente, ocasionalmente se utiliza carbamazepina, lidocaína y fenitoína para tratar el dolor neuropático, como el debido a la neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño nervioso (Taylor y Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16:309-316 (1995)), y carbamazepina y 40 lamotrigina se han utilizado para el tratamiento de la depresión maníaca (Denicott y col., J. Clin. Psychiatry 55: 70-76 (1994)).

[0006] Se ha establecido que hay al menos de cinco a seis sitios en los canales de Na^+ sensible al voltaje a 45 los que se unen neurotoxinas de forma específica (Catterall, W.A., Science 242:50-61 (1988)). Adicionalmente, determinados estudios han mostrado que los tratamientos antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales cuyas acciones están mediadas por canales de Na^+ , ejercen su acción mediante la interacción con el lado intracelular del canal de Na^+ e inhibiendo alostéricamente la interacción con el sitio 2 del receptor de neurotoxinas (Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10:15-43 (1980)).

[0007] En las publicaciones de solicitud internacional PCT WO 90/14334 y WO 97/05102 se describen 50 derivados 2-(4-sustituidos)-bencilamino-2-metilpropanamida representados por la fórmula I:



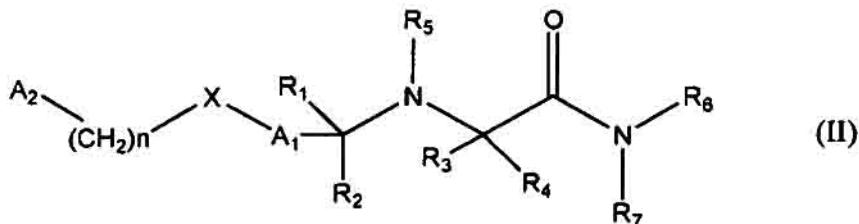
donde n es 0-3; X es O, S, CH₂ o NH; R y R₁ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, hidróxido, alcoxi C₁₋₄ o trifluorometilo; R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇. Se describe que los compuestos son útiles como antiepilepticos, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y como agentes neuroprotectores, p. ej., para la prevención o tratamiento de la pérdida neuronal asociada con ictus, hipoxia, isquemia, traumatismo del SNC, hipoglucemia o cirugía, y en el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, demencia causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 10 demencia por infarto e infecciones o inflamación del cerebro; también pueden usarse como fármacos antidepresivos, hipnóticos y antiespásticos y en el tratamiento del daño ocular y la retinopatía. Sin embargo, no se describe su mecanismo de acción.

[0008] En el documento WO 96/32383 se describen determinados derivados de acetamida como remedio y 15 prevención para enfermedades del sistema nervioso central, como las asociadas con ansiedad, depresión y epilepsia.

Resumen de la invención

20 [0009] La presente invención se refiere al tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de los canales de sodio como se especifica en las reivindicaciones adjuntas, en un mamífero que padece dicho trastorno, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II como se describe en este documento.

25 [0010] La presente invención proporciona, en consecuencia, un compuesto que tiene la fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o alquilo;
30 R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
A₁ y A₂ son arilo, estando opcionalmente sustituido cualquier de ellos;
X es O y
n es 0 o 1,
35 para su uso en un procedimiento para el tratamiento o alivio de la ansiedad.

Descripción detallada de la invención

[0011] La presente invención presenta el descubrimiento de que los compuestos de fórmula II actúan como 40 bloqueantes del canal de Na⁺. En vista de este descubrimiento, los compuestos de fórmula II son útiles para el tratamiento de enfermedades que responden al bloqueo de los canales de iones de sodio.

[0012] Los compuestos de fórmula II se definen como anteriormente.

[0013] Entre los compuestos preferidos que están dentro del alcance de la fórmula II, se incluyen compuestos en los que A₁ y A₂ son ambos restos fenilo, que están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos por uno o 5 dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, nitro, amino, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, ciano, alcoxi C₁₋₆ o ariloxi C₆₋₁₀ y R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

[0014] Entre los compuestos preferidos dentro de la fórmula II también se incluyen aquellos compuestos en los que A₁ es un grupo arilo opcionalmente sustituido a partir del grupo compuesto por fenilo y naftilo, y A₂ es un 10 grupo arilo opcionalmente sustituido, seleccionado entre el grupo compuesto por naftilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, bifenilmetilo y trifenilmetilo.

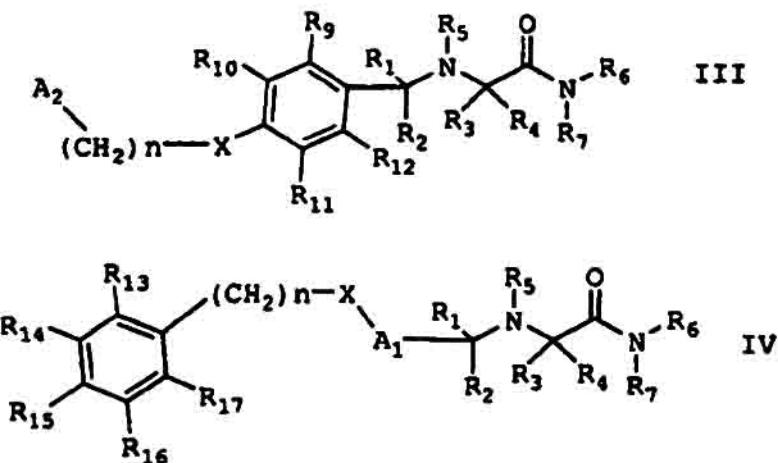
[0015] Entre los compuestos adicionales preferidos dentro de la fórmula II se incluyen aquellos compuestos en los que A₁ es un grupo naftilo opcionalmente sustituido y A₂ es un grupo arilo opcionalmente sustituido 15 seleccionado entre el grupo compuesto por fenilo, 3,4-metilendioxofenilo, 3,4-etilendioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo y naftilo.

[0016] Entre los ejemplos de compuestos preferidos que pueden emplearse en esta invención se incluyen:

- 20 2-(4-(2-fluorobencíloxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,4-metilendioxifenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,4-metilendioxibencíloxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 25 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(2,4-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3, 4-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(6-bromo-4-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-nitrofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 30 2-(4-(3,5-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-clorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-metilfenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(5-indanoxi)bencílamino)-2-metilpropanamida y
- 35 2-(4-trifenilmetoxy)bencílamino-2-metilpropanamida;

[0017] Puesto que los compuestos de fórmula II son bloqueantes de canales de sodio (Na⁺), pueden tratarse diversas enfermedades y afecciones mediadas por el flujo de entrada de iones de sodio empleando estos compuestos. Por tanto, se describe el uso de compuestos en un procedimiento para tratar, prevenir o aliviar la 40 pérdida neuronal asociada con ictus, isquemia global y focal, traumatismo del SNC, hipoglucemia y cirugía y traumatismo de la médula espinal; así como para tratar o aliviar enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, tratamiento o alivio de la ansiedad, convulsiones, glaucoma, cefalea migrañosa y calambres musculares. Los compuestos de fórmula II son también útiles como depresivos antimanicásicos, como anestésicos locales y antiarrítmicos, así como para tratar, 45 prevenir o aliviar el dolor, como el dolor quirúrgico, crónico y neuropático. En cada caso, los usos descritos requieren la administración a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un bloqueante de canales de sodio de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] Específicamente, las 2-aminoacetamidas sustituidas preferidas están representadas por las fórmulas 50 III-IV. En particular, una realización preferida se representa en las fórmulas III y IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X, n, A₁ y A₂ son como se definió previamente con respecto a la fórmula II y

5 R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂, independientemente, son hidrógeno, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, 10 carboxi, carbonilamido o alquiltio, o R₉ y R₁₀ o R₁₁ y R₁₂ forman junto con los átomos de carbono a los que se unen un carbociclo o un heterociclo. Son ejemplos de puentes formados por R₉ y R₁₀ o R₁₁ y R₁₂ en conjunto -CCH₂O-, -OCF₂O-, -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , OCH₂CH₂O-, -CH₂N(R₁₈)CH₂- , -CH₂CH₂N(R₁₈)CH₂- , -CH₂N(R₁₈)CH₂CH₂- y -CH=CH-CH=CH; donde R₁₈ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

15 siempre que, cuando A₂ de la fórmula III es un fenilo opcionalmente sustituido, entonces R₉ y R₁₀ o R₁₁ y R₁₂ forman junto con los átomos de carbono a los que se unen un carbociclo o un heterociclo.

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, 20 heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamido, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido o alquiltio o

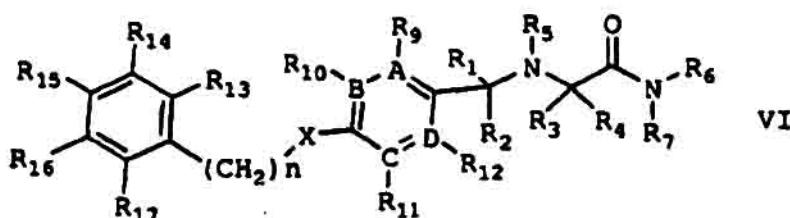
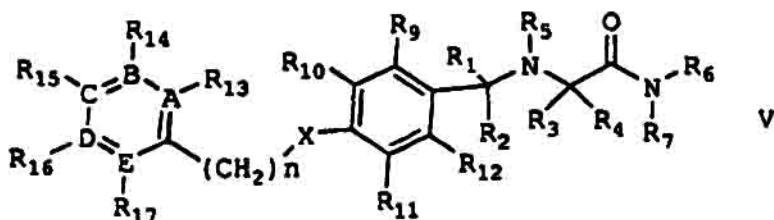
uno de R₁₃ y R₁₄ o R₁₄ y R₁₅ o R₁₅ y R₁₆, o R₁₆ y R₁₇ forman junto con los átomos de carbono a los que se unen un 25 carbociclo o un heterociclo. Son ejemplos de puentes formados por R₁₃ y R₁₄ o R₁₄ y R₁₅ o R₁₅ y R₁₆ o R₁₆ y R₁₇ en conjunto -OCH₂O-, -OCF₂O-, -(CH₂)₃- , -(CHO₂)₄- , OCH₂CH₂O-, -CH₂N(R₁₈)CH₂- , -CH₂CH₂N(R₁₈)CH₂- , -CH₂N(R₁₈)CH₂CH₂- y -CH=CH-CH=CH; donde R₁₈ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

siempre que, cuando A₁ de la fórmula IV es un fenilo opcionalmente sustituido, entonces R₁₃ y R₁₄ o R₁₄ y R₁₅ o R₁₅ y 30 R₁₆ o R₁₆ y R₁₇ forman junto con los átomos de carbono a los que se unen un carbociclo o un heterociclo.

[0019] Entre los valores preferidos de A₂ en la fórmula III se incluyen 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo y naftilo.

35 **[0020]** Entre los valores preferidos de A₁ en la fórmula III se incluyen 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, indanilo, tetrahidronaftilo y naftilo.

[0021] Otra realización preferida de la invención incluye el uso de 2-aminoacetamidas sustituidas representadas por la fórmula V y la fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, donde

5 R₁-R₇, R₉-R₁₂, R₁₃-R₁₇, n y X se definen como previamente con respecto a las fórmulas II, III y IV; y

A, B, C, D y E son carbono.

[0022] En general, los compuestos preferidos de fórmulas II-VI son aquellos compuestos donde R₁ y R₂ son hidrógeno, metilo o etilo.

[0023] Los valores preferidos de R₉-R₁₂ y R₁₃-R₁₇, con respecto a las fórmulas II-VI incluyen hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀ alquilo (C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀ alquenilo (C₂-C₆), arilo C₆-C₁₀ alquinilo (C₂-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C₁-C₆, hidroxi, tiol, aciloxi C₁-C₆, azido, alcoxi C₁-C₆ y carboxi. Alternativamente, R₉ y R₁₀ o R₁₁ y R₁₂ o dos R₁₃ hasta R₁₇ adyacentes pueden formar un puente seleccionado entre el grupo formado por -OCH₂-O-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -OCH₂CH₂O-, -CH₂N(R₁₈)CH₂-, -CH₂CH₂N(R₁₈)CH₂-, -CH₂N(R₁₈)CH₂CH₂- y -CH=CH-CH=CH-, donde R₁₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, al menos uno, dos o tres de R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son hidrógeno. Más preferiblemente, al menos uno, dos o tres de R₁₃ a R₁₇ son hidrógeno.

20

[0024] Un subgrupo preferido adicional de compuestos 2-aminoacetamida sustituidos para su uso en la presente invención incluye a los compuestos de fórmula II, donde A₁ y A₂ son restos fenilo, que A₂ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₄ o trifluorometilo; cada uno de R₁ y R₂ son hidrógeno; R₃ y R₄ son metilo y R₅-R₇ son independientemente alquilo C₁-C₄.

[0025] Entre los compuestos útiles en este aspecto de la presente invención se incluyen:

- 30 2-(4-(2-fluorobencíloxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 30 2-(4-(4-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,4-metilendioxifenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,4-metilendioxibencíloxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 35 2-(4-(2,4-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,4-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(6-bromo-4-fluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-nitrofenoxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(3,5-difluorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 40 2-(4-(4-clorofenoxy)bencílamino)-2-metilpropanamida;
- 2-(4-(4-metilfenoxi)bencílamino)-2-metilpropanamida;

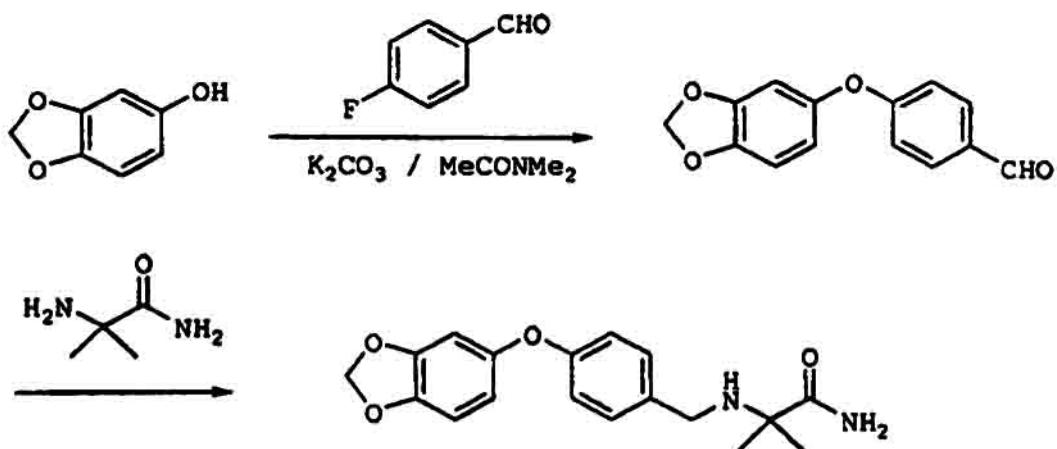
2-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(5-indanoxi)bencilamino)-2-metilpropanamida y
 2-(4-trifenilmethoxy)bencilamino-2-metilpropanamida.

- 5 [0026] Los grupos arilo útiles son arilo C₆₋₁₄ y, especialmente, arilo C₆₋₁₀. Entre los grupos arilo C₆₋₁₄ típicos se incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo.
- [0027] Entre los grupos cicloalquilo útiles se incluyen grupos cicloalquilo C₃₋₈. Entre los grupos cicloalquilo típicos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 10 15 [0028] Los grupos carbocíclicos saturados o parcialmente saturados útiles son grupos cicloalquilo como los definidos anteriormente, así como grupos cicloalquenilo, como ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.
- [0029] Entre los grupos halo o halógeno útiles se incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 25 [0030] Entre los grupos alquilo útiles se incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena recta y ramificada, más preferiblemente, grupos alquilo C₁₋₆. Entre los grupos alquilo C₁₋₁₀ típicos se incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo. También se contempla un grupo trimetileno sustituido en dos posiciones adyacentes del anillo benceno de los compuestos utilizados según la invención.
- [0031] Entre los grupos alquenilo útiles se incluyen grupos alquenilo C₂₋₆, preferiblemente alquenilo C₂₋₄. Entre los grupos alquenilo C₂₋₄ típicos se incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y sec-butenilo.
- 30 35 [0032] Entre los grupos alquinilo útiles se incluyen grupos alquinilo C₁₋₆, preferiblemente alquinilo C₂₋₄. Entre los grupos alquinilo C₂₋₄ típicos se incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.
- [0033] Entre los grupos arilalquilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₄ mencionados anteriormente. Entre los grupos típicos se incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.
- [0034] Entre los grupos arilalquenilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₄ mencionados anteriormente.
- 40 45 [0035] Entre los grupos arilalquinilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₄ mencionados anteriormente. Entre los grupos típicos se incluyen feniletinilo y fenilpropinilo.
- [0036] Entre los grupos cicloalquilalquilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente.
- [0037] Entre los grupos haloalquilo útiles se incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, p. ej., grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y triclorometilo.
- 50 55 [0038] Entre los grupos hidroxialquilo útiles se incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ sustituidos por hidroxi, p. ej., grupos hidroximetilo, hidroetilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.
- [0039] Entre los grupos alcoxi útiles se incluye oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente.
- [0040] Entre los grupos alquiltio útiles se incluye azufre sustituido por uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente.
- [0041] Los grupos acilamino útiles son cualquier acilo C₁₋₆ (alcanoilo) unido a un nitrógeno amino; p. ej., acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido así como grupos acilo sustituidos C₂₋₆ sustituidos con arilo.
- [0042] Los grupos aciloxi útiles son cualquier acilo C₁₋₆ (alcanoilo) unido a cualquier grupo oxi (-O-), p. ej., acetoxi, propionoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi y hexanoiloxi.

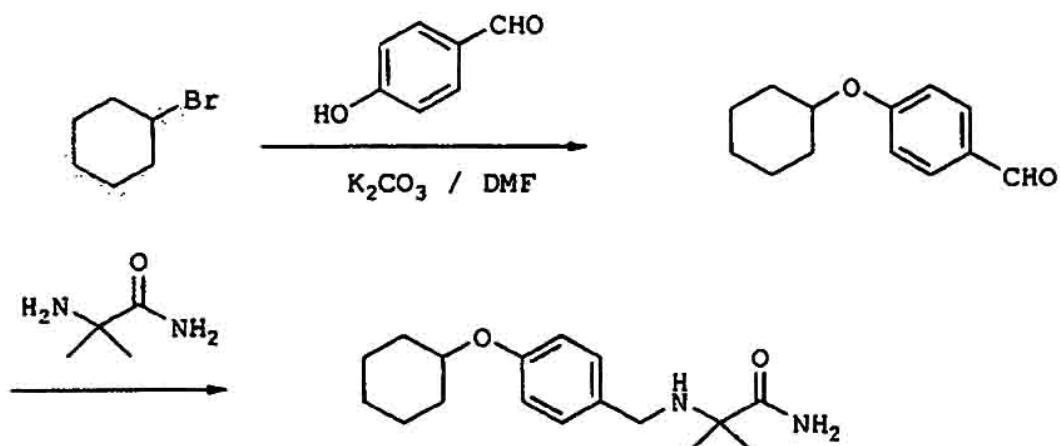
- [0043]** Entre los grupos heterocíclico saturados o parcialmente saturados útiles se incluyen grupos tetrahidrofurano, piranilo, piperidinilo, pipericinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, isocromanilo, cromanilo, pirazolidinilo y pirazonilinilo.
- 5 **[0044]** Entre los grupos heterocicloalquilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heterocíclico mencionados anteriormente.
- [0045]** Entre los grupos heteroarilo útiles se incluyen cualquiera de los siguientes: tienilo, benzo[b]tienilo, 10 nafto[2,3-b]tienilo, tianthrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxyantiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, indolicinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolicinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalcínilo, naftiridinilo, quinozalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 5aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acrindinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenacínilo, isotiazolilo, fenotiacínilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxacínilo, 1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona, 7-aminoisocumarino, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1,2-benzoisoxazol-3-il, 4-nitrobenzofurazano, bencimidazolilo, 2-oxindolilo y 2-oxobencimidazolilo. Cuando el grupo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno en un anillo, este átomo de nitrógeno puede estar en forma de un N-óxido, p. ej., N-óxido de piridilo, N-óxido de piracínilo y N-óxido de pirimidinilo.
- 20 **[0046]** Entre los grupos heteroarilalquilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- [0047]** Entre los grupos heteroarilalquenilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- 25 **[0048]** Entre los grupos heteroarilquinilo útiles se incluye cualquiera de los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente sustituidos por cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.
- [0049]** Entre los grupos amino útiles se incluyen -NH₂, -NHR₁₉ y -NR₁₉R₂₀, donde R₁₉ y R₂₀ son grupos alquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo como se ha definido anteriormente.
- 30 **[0050]** Los grupos aminocarbonilo útiles son grupos carbonilo sustituidos por -NH₂, -NHR₁₉ y -NR₁₉R₂₀, donde R₁₉ y R₂₀ son grupos alquilo C₁₋₁₀.
- [0051]** Entre los sustituyentes opcionales en cualquier de los anillos arilo, heterociclo, heteroarilo y 35 cicloalquilo en las fórmulas II-VI se incluyen uno cualquier de los grupos halo, haloalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilo, alquenilalquinilo, arialquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo y alquilitol mencionados anteriormente. Entre los sustituyentes opcionales preferidos se incluyen: 40 halo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, nitro, alquilo, alcoxi y amino.
- [0052]** Algunos de los compuestos de fórmula II pueden existir como isómeros ópticos y la invención incluye el uso tanto de mezclas racémicas de estos isómeros ópticos como los enantiómeros individuales que pueden separarse según procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.
- 45 **[0053]** Entre los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, ácido acético, ácido dicloroacético y oxalato.
- 50 **[0054]** Se describen compuestos de uso en un procedimiento para tratar trastornos que responden al bloqueo de los canales de sodio en animales que padecen dichos trastornos. Las realizaciones preferidas particulares de la 2-aminoacetamida sustituida para su uso en este procedimiento están representadas por la fórmula II previamente definida.
- 55 **[0055]** Los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia o por los procedimientos nuevos descritos en este documento. Pueden emplearse los procedimientos descritos en la solicitud PCT publicada WO97/05102 para sintetizar los compuestos de fórmula II.

[0056] Los compuestos con fórmulas II-IV pueden prepararse como se ilustra en los ejemplos de reacciones del Esquema 1. Los demás esquemas se proporcionan como referencia.

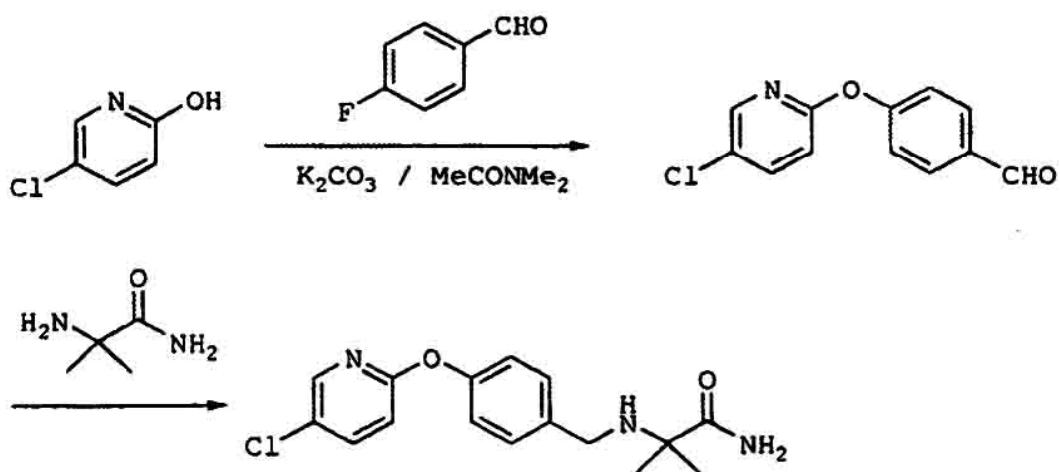
Esquema 1



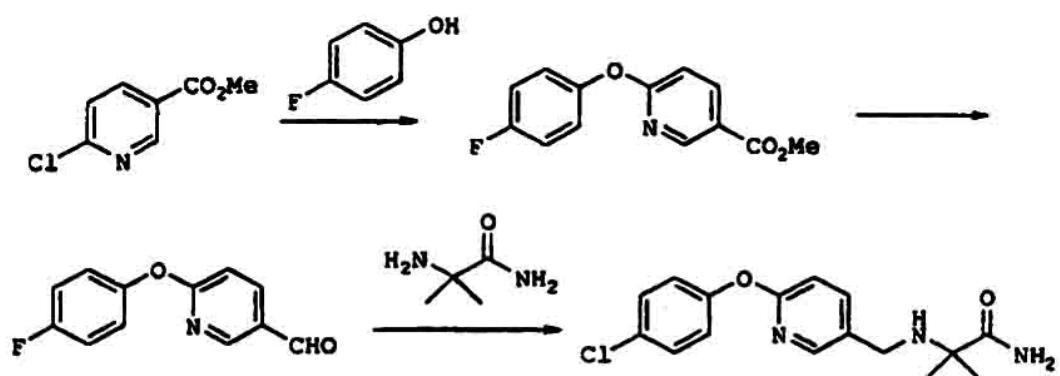
Esquema 2



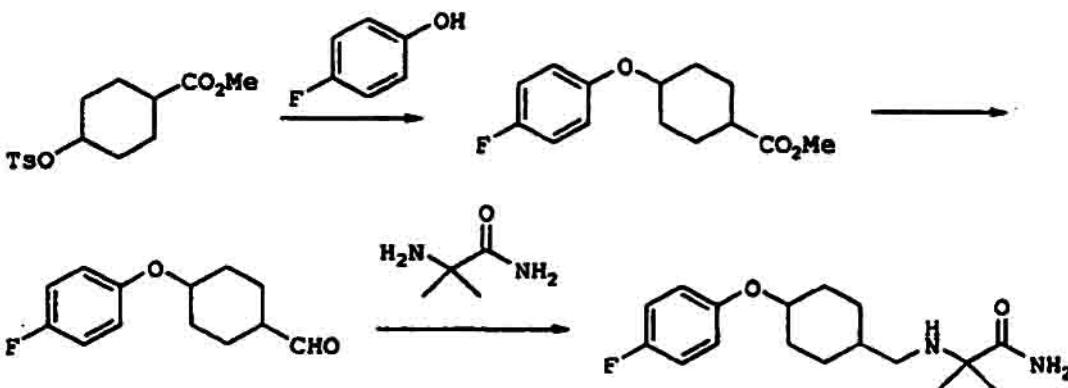
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



[0057] La actividad bloqueante de canales de calcio de los compuestos de fórmula II se evaluó mediante ensayos electrofisiológicos en neuronas del hipocampo disociadas. Estos compuestos también pudieron evaluarse 5 por su capacidad de unión a los canales de sodio dependientes de voltaje neuronal usando membranas prosencefálicas de rata y [³H]BTX-B.

[0058] Los canales de sodio son proteínas grandes de transmembrana que se expresan en diversos tejidos. Son canales sensibles al voltaje y responsables del aumento rápido de la permeabilidad del Na^+ en respuesta a la 10 despolarización asociada con el potencial de acción en muchas células excitables, como células musculares, nerviosas y cardíacas.

[0059] Un aspecto de la presente invención es el descubrimiento del mecanismo de acción de los compuestos descritos en este documento como bloqueantes específicos de canales de Na^+ . En un aspecto de la 15 presente invención se ha descubierto que los compuestos descritos en la solicitud de publicación internacional WO 97/05102 son bloqueantes específicos de canales de Na^+ . En función del descubrimiento de este mecanismo, se contempla que estos compuestos, así como los nuevos compuestos descritos en este documento, son útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a una isquemia focal o global, y para tratar o prevenir los trastornos neurodegenerativos como ELA, ansiedad y epilepsia. También se prevé que sean eficaces para tratar, prevenir o 20 aliviar el dolor neuropático, el dolor quirúrgico y el dolor crónico. También se prevé que los compuestos sean útiles como antiarrítmicos, anestésicos y depresivos antimianíacos.

[0060] La presente invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula II que son bloqueantes de los canales de sodio sensibles a voltaje. Según la presente invención, aquellos compuestos que tienen propiedades 25 bloqueantes de canales de sodio preferidos muestra una IC_{50} de aproximadamente 100 μM o menos en el ensayo electrofisiológico descrito en este documento. Preferiblemente, los compuestos de fórmula II muestran una IC_{50} de 10 μM o menos. Más preferiblemente, los compuestos muestran una IC_{50} de aproximadamente 1,0 μM o menos. La actividad bloqueante de canales de Na^+ de las 2-aminoacetamidas sustituidas descritas en el documento WO 97/05102, así como los compuestos de fórmula II, puede comprobarse mediante los siguientes ensayos 30 electrofisiológico y de unión.

Ensayo electrofisiológico:

[0061] *Preparación de células:* los cultivos agudos de neuronas de hipocampo de rata se prepararon 35 diariamente usando una modificación de los procedimientos descritos previamente (Kuo y Bean, Mol. Pharm. 46:716-725 (1994)). Brevemente, se aislaron los hipocampus de los cerebros de crías de rata de 3-11 días (Sprague-Dawley; Charles River) y se seleccionaron manualmente en cortes transversales de 0,5-1 mm (Whittemore y Koerner, Eur. J. Pharm. 192:435-439 (1991)). Los cortes se incubaron durante al menos 30 min a temperatura ambiente (20-24°C) en un medio oxigenado (NaCl 124 mM, KCl 3,3 mM, MgSO_4 2,4 mM, CaCl_2 2,5 mM, KH_2PO_4 1,2 40 mM, NaHCO_3 26 mM, pH = 7,4) continuamente oxigenado con CO_2 al 5%/ O_2 al 95%. Antes de su registro, se transfirieron 4-5 cortes a un medio de disociación oxigenado (NaSO_4 82 mM, K_2SO_4 30 mM, MgCl_2 3 mM, HEPES 2 mM, NaHCO_3 26 mM, rojo fenol al 0,001%, pH = 7,4) que contenía proteasa XXIII a 3 mg/ml (Sigma, St. Louis, MO) y se incubaron durante 10-15 minutos a 37°C, mientras se burbujeaba continuamente con CO_2 al 5%/ O_2 al

95%. La digestión enzimática se terminó mediante la transferencia de los cortes al medio de disociación sin bicarbonato, suplementado con albúmina de suero bovino a 1 mg/ml e inhibidor de tripsina a 1 mg/ml (Sigma, St. Louis, MO). Los cortes se transfirieron a continuación a una placa de cultivo de 35 mm que contenía medio de disociación sin bicarbonato y se trituraron con una pipeta Pasteur de vidrio pulido al fuego para separar células individuales. Se permitió que las células se depositaran en esta placa durante ~30 minutos y, a continuación, se utilizaron para realizar los registros eléctricos.

[0062] *Registros de pinzamiento zonal de las corrientes de Na⁺ sensibles al voltaje:* los registros de pinzamiento zonal de células completas se hicieron usando una técnica de pinzamiento zonal convencional (Hamill y col., Pfluegers Arch. 391:85-100 (1981)) con un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). Los registros se hicieron durante las 2-3 horas después de la disociación de neuronas. La cámara de registro se superfundió continuamente con solución Tyrode (NaCl 156 mM, KCl 3,5 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4) a una velocidad de aproximadamente 1 ml/ml. Se obtuvieron pipetas de pared delgada estirando pipeta desechables Clay Adams Accu-Fill 90 Micropet de 100 µl (Becton, Dickinson and Company, Parsippany, NJ), se pulieron al fuego y se siliconaron (Dow-Corning, Midland, MI). Las resistencias de las pipetas oscilaban de 1 a 3 MΩ cuando las pipetas se llenaban con una solución interna que contenía (en mM): CsF 130, NaCl 20, CaCl₂ 1, MgCl₂ 2, EGTA 10, HEPES 10, pH ajustado a 7,4 con CsOH. Los fármacos y los lavados intermedios se aplicaron a lo largo de una matriz lineal de tubos alimentadores (Drummond Microcaps, 2 µl, 64 mm de longitud). Los compuestos se disolvían en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta obtener una solución madre de 10 mM, que se diluyó posteriormente en solución de Tyrode para obtener concentraciones finales de 0,1-20 µM. A la concentración mayor (1%), DMSO inhibía el tamaño de la corriente de Na⁺ solo ligeramente. Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (22-25°C), se filtraron a 5 kHz con un filtro Bessel 4-pole, se digitalizaron a intervalos de 20-50 µs y se almacenaron usando una interfaz analógico/digital Digidata 1200 con software Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). La resistencia residual de las series oscilaba de 0,4 a 0,8 MΩ después de la compensación parcial (típicamente ~90%). La potencia inhibitoria de los fármacos se evaluó determinando la reducción en la amplitud del pico de corrientes de Na⁺ inducidas por el aumento de las concentraciones de los productos comprobados. Las corrientes de Na⁺ fueron inducidas por voltajes de membrana por etapas desde potenciales basales a lo largo del intervalo de -100 mV a -50 mV hasta un potencial de pulso de -10 mV. La duración del pulso de prueba era de 5-10 ms, repetido a una frecuencia ≤ 1Hz. Las curvas concentración-inhibición se ajustaron con la ecuación 1:

$$\frac{I}{I_{\text{control}}} = \frac{I}{I_{\text{control}}} \left(1 + \frac{[\text{compuesto}]}{IC_{50}} \right) \quad \text{Ec. 1}$$

donde I_{control} es la corriente de Na⁺ máxima en ausencia de antagonista, [compuesto] es la concentración de fármaco e IC₅₀ es la concentración de compuesto que produce una inhibición mitad de la máxima.

Ensayo de unión:

[0063] La capacidad de los compuestos de fórmula II para modular el sitio 1 o el sitio 2 del canal de Na⁺ se determinó siguiendo los procedimientos descritos por completo en Yasushi, J. Biol. Chem. 261:6149-6152 (1986) y Creveling, Mol. Pharmacol. 23:350-358 (1983), respectivamente. Se usaron membranas prosencefálicas de rata como fuente de proteínas de canales de Na⁺. Los ensayos de unión se realizaron en cloruro de colina 130 µM a 37°C durante 60 minutos de incubación con [³H]-saxitoxina y [³H]-batracotoxina como ligandos marcados radiactivamente para el sitio 1 y para el sitio 2, respectivamente.

[0064] Los compuestos de fórmula II pueden ser probados por su actividad anticonvulsiva *in vivo* tras la inyección *i.v.* o *i.p.* usando diversas pruebas anticonvulsivas en ratones (modelo de convulsiones audiogénicas en ratones DBA-2, convulsiones inducidas por pentilentetrazol en ratones, prueba de convulsiones inducidas por electrochoque máximo (MES)).

[0065] La actividad neuroprotectora de los compuestos puede comprobarse tras una isquemia focal y global producida en ratas o en gerbos según los procedimientos descritos en Buchan y col. (Stroke, supl.148-152 (1993)), Sheardown y col. (Eur. J. Pharmacol. 236:347-353 (1993)) y Graham y col. (J. Pharmacol. Exp. Therap. 276:1-4 (1996)).

[0066] La actividad neuroprotectora de los compuestos puede comprobarse tras una lesión traumática de la médula espinal según los procedimientos descritos en Wrathall y col. (Exp. Neurology 137:119-126 (1996)) e Iwasaki y col. (J. Neuro Sci. 134:21-25 (1995)).

- [0067]** Entre las composiciones útiles según esta invención se incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de fórmula II están contenidos en una cantidad que es eficaz para obtener su objetivo pretendido. Mientras que las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de las habilidades de la técnica. Típicamente, los compuestos pueden administrarse a mamíferos, p. ej., humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o a una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por día del peso corporal del mamífero que está siendo tratado de epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, anestesia, arritmia, depresión maníaca y dolor. Para la inyección intramuscular, generalmente la dosis es aproximadamente la mitad de la dosis oral.
- 10 **[0068]** En el tratamiento o prevención de la pérdida neuronal en isquemia global y focal, traumatismo cerebral y de médula espinal, hipoxia, hipoglucemia, estado epiléptico y cirugía, el compuesto puede administrarse mediante inyección intravenosa a una dosis de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 10 mg/kg.
- 15 **[0069]** La dosis unidad oral puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg del compuesto. La dosis unidad puede administrarse una o más veces al día como uno o más comprimidos, que contienen cada uno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, convenientemente de aproximadamente 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.
- 20 **[0070]** Además de la administración del compuesto como producto químico sin elaborar, los compuestos de fórmula II pueden administrarse como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Preferiblemente, las preparaciones, especialmente aquellas preparaciones que pueden administrarse por vía oral y que pueden usarse para el tipo de administración preferida, como comprimidos, grageas y cápsulas, y también preparaciones que pueden administrarse por vía rectal, como supositorios, así como soluciones adecuadas para la administración mediante inyección o por vía oral, contienen de aproximadamente el 0,01 al 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente el 0,25 al 75 por ciento del compuesto o compuestos activos, junto con el excipiente.
- 25 **[0071]** Las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos de fórmula II también pueden usarse según la presente invención. Las sales de adición de ácido se forman mezclando una solución de la 2-aminoacetamida de fórmula II en particular con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido malélico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico y ácido dicloroacético. Las sales básicas se forman mezclando una solución de la 2-aminoacetamida de fórmula II en particular con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de colina y carbonato sódico.
- 30 **[0072]** Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de fórmula II. Los más destacados entre estos animales son los mamíferos, p. ej., humanos.
- 35 **[0073]** Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.
- 40 **[0074]** Las preparaciones farmacéuticas se fabrican de una forma que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, obtención de grageas, disolución o liofilización. Por tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mediante la combinación de compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los compuestos auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener los núcleos de los comprimidos o grageas.
- 45 **[0075]** Los excipientes adecuados son, en particular, cargas como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, así como aglutinantes, como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, tales como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada,

agar, ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sobre todo, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilénglico. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilénglico y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0076] Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas, como lactosa, aglutinantes, como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

[0077] Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilénglicos o hidrocarburos parafinados.

[0078] Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipofílos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilénglico 400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión entre las que se incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

35 [0079] Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la presente invención.

Ejemplo 1

2-(4-(2-Fluorobenciloxi)bencilamino)-2-metilpropanamida como bloqueante de canales de Na⁺

[0080] La 2-(4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino)-2-metilpropanamida se probó en los ensayos electrofisiológico y de unión descritos anteriormente y produjo una inhibición dependiente de dosis de las corrientes de Na⁺ dependientes de voltaje registradas en neuronas de hipocampo de rata agudamente disociadas. El efecto bloqueante de este compuesto sobre las corrientes de Na⁺ era muy sensible al voltaje inicial. Por ejemplo, a concentraciones entre 0,1 - 10 µM, la 2-(4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino)-2-metilpropanamida presentaba un efecto muy pequeño sobre las corrientes de Na⁺ activadas a partir de un voltaje de membrana inicial de -100 mV, pero inhibía las corrientes con una mayor potencia a medida que el potencial inicial se despolarizaba progresivamente. El bloqueo más potente en estos estudios se observó con un voltaje de membrana inicial de -65 mV. La disminución de la corriente se debió a la inactivación en estado de equilibrio de los canales de Na⁺.

[0081] Estos datos indican que la 2-(4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino)-2-metilpropanamida se une a canales de Na⁺ sensibles a voltaje en sus estados inactivados y tiene una potencia débil sobre los canales de Na⁺ en sus estados de reposo (Ragsdale y col., Mol. Pharmacol. 40:10:756-765 (1991); Kuo y Bean, Mol. Pharmacol. 46:716-725 (1994)). La constante de disociación (K_d) antagonista aparente de este compuesto para canales de Na⁺ inactivados es de ~1,2 µM.

Ejemplo 2**2-(4-(3,4-Metilendioxifenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida**

5 [0082]

- a) 4-(3,4-Metilendioxifenoxy)benzaldehido: una mezcla de sesamol (5,13 g, 37,1 mmoles), 4-fluorobenzaldehido (4,0 ml, 37,3 mmoles), carbonato potásico (6,21 g, 44,9 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (50 ml) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con una solución de acetato de etilo/hexano. La capa orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso (2 N), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener un producto sin elaborar. El producto sin elaborar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida hasta obtener un sólido de color rosado, que se decoloró mediante reflujo con carbón activado en cloroformo durante 1 h. La filtración a través de Celite y la eliminación del cloroformo al vacío produjo el aldehído deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 15 6,58-6,54 (m, 1H), 6,02 (s, 2H).
- b) 2-Amino-2,2-dimetiletanamida: una solución de HCl en dioxano (4,0 M), metanol (54 ml) y ácido aminoisobutírico (11,7 g, 0,114 moles) se calentó a reflujo durante 6 h. Una vez a t.a., la solución se concentró hasta obtener un sólido blanco. La RMN del sólido mostró que el sólido era una mezcla de ácido aminoisobutírico y 2-amino-2,2-dimetilacetato de metilo. Este producto intermedio sin procesar se calentó a 50°C en hidróxido amónico acuoso (29%, 140 ml) en un tubo sellado durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se evaporó a presión reducida hasta obtener un sólido de color blanco. La RMN ¹H del sólido mostró que el sólido blanco contenía el 40% del producto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (s, 2H), 7,48 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

- 25 c) 2-(4-(3,4-Metilendioxifenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida: a una solución de 4-(3,4-metilendioxifenoxy)benzaldehido (0,51 g, 0,21 mmoles) en 30 ml de etanol anhidro se le añadieron tamices moleculares de 3Å (1 g) y 2-amino-2,2-dimetiletanamida (1,67 g, 40% en peso mediante RMN ¹H, 0,49 mmoles). Tras la agitación durante 24 h, la mezcla resultante se trató con cianoborohidruro sódico (95%; 1,0 g, 16 mmoles). Tras la agitación durante 8 h más, la reacción se detuvo con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con una mezcla de acetato de etilo/hexano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna hasta obtener 77 mg (11%) del producto del título, pf = 123-124°C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,47 (sa, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

35

[0083] Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar:

2-(4-(4-Fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida: pf = 103-106°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02-6,92 (m, 6H), 5,6 (sa, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

40

2-(4-(2,4-Difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida: solvente para TLC: hexano/acetato de etilo 60:40; R_f de TLC: 0,5; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,27-6,85 (m, 7H), 5,5 (sa, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

45

2-(4-(5-Indanoxi)bencilamino)-2-metilpropanamida: Pf = 81-83°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,5 (sa, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,88 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,19-2,0 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

50

[0084] Los compuestos siguientes pueden prepararse de forma similar permitiendo que el precursor aldehído apropiado reaccione con 2-metilpropanamida como se describe anteriormente:

- 2-(4-(3,4-Metilendioxifenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(5,6,7,8-Tetrahidro-2-naftoxi)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 55 2-(4-(3,4-Difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(3,5-Difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(6-Bromo-4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(4-Nitrofenoxi)bencilamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(4-Chlorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida

2-(4-(4-Metilfenoxi)bencilmamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-Trifenilmethoxy)bencilmamino)-2-metilpropanamida
 2-(4-(3,4-Metilendioxifenoxy)bencilmamino)-2-metilpropanamida

5 [0085] La capacidad de los derivados 2-metilpropanamida seleccionados para bloquear las convulsiones inducidas por electrochoque máximo (MES) se determinó mediante el siguiente procedimiento.

[0086] Se indujeron convulsiones mediante la aplicación de corriente (50 mA, 60 pulsos/segundo, 0,8 ms de amplitud de pulso, duración de 1 s, C.D.) usando un dispositivo ECT de Ugo Basile (modelo 7801). Los ratones se 10 inmovilizaron mediante la sujeción por el exceso de piel de sus superficies dorsales y se les colocaron electrodos corneales recubiertos de solución salina mantenidos ligeramente contra las dos córneas. Se aplicó la corriente y se observó a los ratones durante un periodo de hasta 30 segundos ante la aparición de una respuesta tónica del extensor de la pata posterior. Se definió una convulsión tónica como la extensión de la pata trasera en un exceso de 90 grados desde el plano del cuerpo. Las 2-metilpropanamidas probadas se administraron por i.v. a los ratones 15 minutos antes del procedimiento de la prueba.

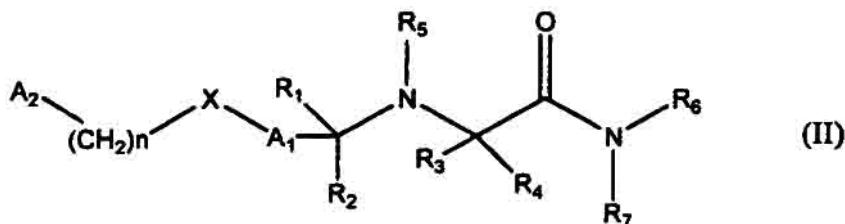
Tabla 1. Actividad de las bencilmamino 2-metilpropanamidas sustituidas en MES i.v. en ratón

Sustituyente	Ejemplo Nº	Actividad MES i.v. (número protegido/número analizado)
4-fluorofenoxy	2	8/8
3,4-metilendioxifenoxy	2	8/8
2,4-difluorofenoxy	2	8/8
5-indanoxi	2	1/8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o alquilo;

- 10 R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 A₁ y A₂ son arilo, estando opcionalmente sustituido cualquier de ellos;
 X es O y
 n es 0 o 1,

- 15 de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad.

2. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 1, en el que A₁ y A₂ están ambos opcionalmente sustituidos con restos arilo C₆₋₁₀.

- 20 3. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 1, en el que A₁ y A₂ son ambos restos fenilo que están sustituidos opcional e independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, ciano y alcoxi C₁₋₆ y
 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

- 25 4. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

- 30 5. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 1, en el que A₁ y A₂ son restos fenilo, en donde

A₂ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₄ y trifluorometilo;

R₁ y R₂ son hidrógeno y

- 35 R₃ y R₄ son metilo.

6. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por:

- 40 2-(4-(2-fluorobencíloxi)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(2,4-difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(3,4-difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 45 2-(4-(6-bromo-4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(4-nitrofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(3,5-difluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(4-clorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(4-metilfenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida y
 50 2-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxy)bencilamino)-2-metilpropanamida.

7. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de la reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto existe como isómeros ópticos, y se proporciona como una mezcla racémica de dichos isómeros ópticos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o como un enantiómero individual o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 8. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica.
- 10 9 El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto está en una composición que adicionalmente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de las 15 reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto está en una forma de administración oral.
11. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 10, en el que la forma de administración oral es una cápsula, una gragea o un comprimido.
- 20 12. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto está en una forma de administración parenteral.
13. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 12, en el que el compuesto está en una forma de administración intravenosa, intramuscular o subcutánea.
- 25 14. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto está en una forma de unidad de administración oral, comprendiendo la dosis de unidad de 0,01 a 50 mg del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 15. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 14, en el que el compuesto está en una forma de unidad de administración oral, comprendiendo la dosis de unidad de 0,1 a 10 mg del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de uso en un procedimiento para tratar o aliviar la ansiedad según la reivindicación 14, 35 en el que el compuesto está en forma de comprimido, comprendiendo cada comprimido de 0,2 a 50 mg del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.