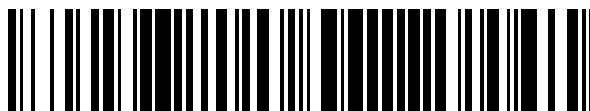


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 937**

51 Int. Cl.:

C07D 237/06	(2006.01) A61K 31/165	(2006.01)
C07D 295/18	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 307/52	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 295/08	(2006.01) A61P 13/00	(2006.01)
C07D 309/06	(2006.01) A61P 27/00	(2006.01)
C07D 307/14	(2006.01)	
C07D 261/08	(2006.01)	
C07D 213/30	(2006.01)	
C07D 213/38	(2006.01)	
A61K 31/33	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2006 E 06829177 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 1963280**

54 Título: **Derivados de 2-feniletilamino como moduladores de los canales de calcio y/o sodio**

30 Prioridad:

22.12.2005 EP 05028147

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

21.01.2016

73 Titular/es:

**NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)
VIA ARIOSTO, 21
20091 BRESSO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**THALER, FLORIAN;
NAPOLETANO, MAURO;
SABIDO-DAVID, CIBELE;
MORIGGI, ERMANNO;
CACCIA, CARLA;
FARAVELLI, LAURA;
RESTIVO, ALESSANDRA y
SALVATI, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 556 937 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-feniletilamino como moduladores de los canales de calcio y/o sodio

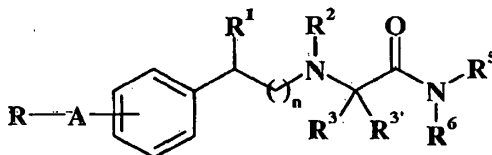
La presente invención se refiere a derivados de feniletilamino, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como moduladores de los canales de sodio y/o calcio.

- 5 Los derivados de feniletilamino, objeto de la invención, son principios activos como moduladores de los canales de calcio y/o sodio y, por lo tanto, son útiles en la prevención, alivio y cura de una amplia variedad de patologías, incluyendo pero no limitado a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales y gastrointestinales donde se ha descrito que los mecanismos anteriores desempeñan una función patológica.
- 10 Los compuestos de esta invención están sustancialmente exentos de cualquier efecto inhibitor de la MAO o presentan un efecto inhibitor de la MAO significativamente reducido a las dosis que son terapéuticamente eficaces en la prevención, alivio y/o cura de las afecciones anteriores.

Antecedentes de la invención

Antecedentes químicos

- 15 La solicitud de patente internacional WO 90/14334 describe derivados de N-fenilalquil-alfa-aminocarboxamida monosustituídos de la siguiente fórmula general:



en la que:

- 20 R es un alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), furilo, tienilo, piridilo o un anillo de fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y trifluorometilo; A es un grupo -(CH₂)_m-, -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q- en el que m es un número entero de 1 a 4, uno de p y q es cero y el otro es cero o un número entero de 1 a 4, X es -O-, -S- o -NR⁴- en el que R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); n es 0 ó 1; cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido como anteriormente; R³ y R^{3'} tomados juntos forman un anillo de cicloalquilo (C₃-C₆); cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) y su uso como agentes anti-epilépticos, anti-Parkinson, neuroprotectores, anti-depresivos, anti-espásticos y/o hipnóticos.

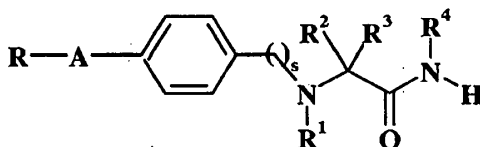
- 30 El compuesto 2-[2-[4-(3-clorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-acetamida y su sal de hidrocloreuro y la preparación del mismo se describen específicamente en la solicitud de patente anterior. (Véase también P. Pevarello et al. en J. Med. Chem. 1.998, 41, 579-590.)

Los compuestos (S)-2-[2-[4-benciloxi-fenil]-etilamino]-acetamida, (S)-2-[2-[4-(2-clorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-acetamida, 2-[2-(4-bencil-fenil)-etilamino]-acetamida y 2-[2-(4-bencilamino-fenil)-etilamino]-acetamida se mencionan, pero no se caracterizan, en la patente internacional WO 90/14334.

- 35 La solicitud de patente internacional WO 04/089353 describe un método y un tratamiento asociado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson usando safinamida ((S)-(+)-2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida), un derivado de safinamida o un inhibidor de la MAO-B junto con agentes anti-Parkinsonianos. El compuesto 2-[2-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-etilamino]-acetamida se ejemplifica en la invención.

- 40 El compuesto anterior también se prepara y se describe como anticonvulsivo (Pevarello P., Bonsignori A., Dostert P., Heidempergher F., Pinciroli V., Colombo M., McArthur R. A., Salvati P., Post C., Fariello R. G., Varasi M. J. Med. Chem. (1.998) 41: 579-590).

La solicitud de patente internacional WO 99/35125 describe derivados de alfa-aminoamido de la fórmula general:

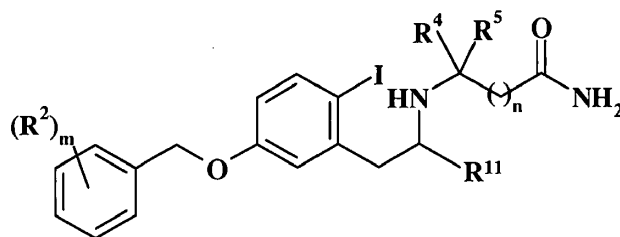


en la que:

5 R es un furilo, tienilo, piridilo o un anillo de fenilo; A es un grupo $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-X-$ o $-(CH_2)_v-O-$ en el que m es un número entero de 1 a 4, n es cero o un número entero de 1 a 4, X es $-S-$ o $-NH-$ y v es cero o un número entero de 1 a 5; s es 1 ó 2; R^1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo o R^2 y R^3 tomados juntos forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_6) o R^2 y R^3 son ambos metilo; R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 y su uso como agentes analgésicos.

Se menciona el compuesto 2-[2-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-etilamino]-propanamida en la solicitud de patente anterior.

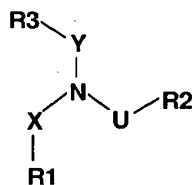
10 La solicitud de patente internacional WO 03/091219 describe 5-(benciloxi)-2-(yodofenil)-etilamino derivados (véase la fórmula XII), que se emplean como compuestos intermedios en la preparación de isoquinolinas como inhibidores de la monoamina oxidasa B útiles contra la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil:



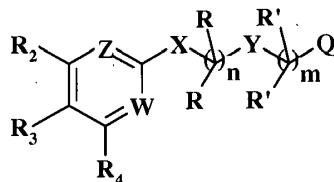
en la que, entre otros, m es 1, 2 ó 3; R^2 se selecciona de halógeno, halógeno-alquil- (C_1-C_6) , ciano, alcoxi (C_1-C_6) o halógeno-alcoxi (C_1-C_6); R^{11} es hidrógeno; n es 0, 1 ó 2; R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ o bencilo, en las que p es 1 ó 2 y R^8 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

15 La patente internacional WO 99/26614 describe 2-(bencilamino)acetamidas sustituidas y su uso para tratar trastornos responsables del bloqueo de los canales de ión sodio, incluyendo la prevención o el alivio del dolor neuropático.

La patente internacional WO 03/037865 se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de cáncer de fórmula general:

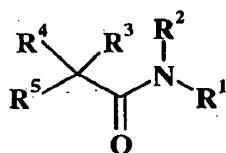


20 en la que los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , X, U e Y pueden asumir una amplia serie de significados. Aunque algunas combinaciones de dichos significados genéricos amplios pueden incluir derivados de fenetilamino, ninguno de los compuestos descritos en esta solicitud se describe en realidad en la patente internacional WO 03/037865. La patente de EE. UU. 5.366.982 (patente internacional WO 92/01675) se refiere a compuestos que tienen propiedades antagonistas de leucotrieno B_4 (LTB_4) selectivos, incluidos por la fórmula general:



30 en la que los símbolos R , R' , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, W, n, m y Q pueden asumir una amplia serie de significados. A pesar de que algunas combinaciones de dichos significados genéricos pueden incluir también derivados de fenetilamino, ninguno de los compuestos descritos en esta solicitud se describe en realidad en la patente de EE.UU. 5.366.982.

La patente internacional WO 98/35957 describe derivados de acetamida principios activos como antagonistas de receptor de neuropéptido Y, en particular útiles en el tratamiento de la obesidad, de fórmula general:



donde los símbolos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden asumir una amplia serie de significados. Ninguno de los compuestos descritos en esta solicitud se describe en realidad en la patente internacional WO 98/35957.

La patente europea EP 1588704A describe derivados de alfa-aminoamido, incluyendo (S)-(+)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)-bencilamino]-propanamida, es decir, ralfinamida, para uso en el tratamiento del Síndrome de las Piernas Inquietas.

La patente internacional WO 2005/018627 describe derivados de alfa-aminoamido, incluyendo ralfinamida, para uso como agentes antiinflamatorios terapéuticos.

La patente alemana DE 2006978A1 describe derivados de 2-fenilalquilamino-acetamido que soportan un sustituyente trifluorometilo en el anillo de fenilo y un sustituyente metilo en la cadena lateral de etilamino. Los compuestos son principio activo como anoréxicos, analgésicos y reguladores de intercambio de lípidos.

La patente británica GB 586.645A describe derivados de fenil-alquilamino en los que el átomo de nitrógeno amínico está unido a un grupo carboxiéster a través de una cadena de alquileo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono de los cuales al menos dos están conectando en la cadena directa el átomo de nitrógeno con el grupo carboxiéster. La actividad fisiológica de dichos compuestos es como estimuladores de los músculos lisos uterinos.

15 Antecedentes biológicos

Los canales de calcio son proteínas multi-subunidad, de expansión de la membrana, que permiten la entrada controlada de iones calcio en las células desde el fluido extracelular. Comúnmente, los canales de calcio dependen del voltaje y se refieren como canales de calcio con entrada de voltaje (VGCC, por sus siglas en inglés). Los VGCC se encuentran por todo el sistema nervioso de los mamíferos, donde regulan los niveles de iones calcio intracelulares que son importantes para la viabilidad y la función celular. Las concentraciones de iones calcio intracelulares están implicadas en una serie de procesos vitales en los animales, tales como la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la actividad marcapasos y la secreción de hormonas. Todas las células "excitables" en los animales, tales como las neuronas del sistema nervioso central (SNC), células nerviosas periféricas y células musculares, incluyendo las de músculos esqueléticos, músculos cardíacos y músculos lisos de venas y arterias, presentan canales de calcio dependientes del voltaje.

Los canales de calcio son una gran familia con muchos subtipos genéticamente, fisiológicamente y farmacológicamente distintos. Basándose en las propiedades biofísicas de corrientes de calcio registradas de neuronas individuales, se han descrito dos superfamilias: Iones calcio Activados por Alto Voltaje (AAV) y Activados por Bajo Voltaje (ABV). Las corrientes de calcio referidas como Tipo L, Tipo P, Tipo Q, Tipo N, Tipo R son AAV y como Tipo T son ABV. En particular, el término "tipo L" se aplicó originalmente a los canales con una gran conductancia de canal único y tiempo de apertura largo y "tipo T" se aplicó a canales con una conductancia de canal único minúscula y un tiempo de apertura breve. La exploración adicional de la diversidad de los canales de calcio funcionales identificó el canal de "tipo N" expresado en las neuronas y el canal "tipo P", que es el tipo dominante expresado en las neuronas Purkinje cerebelares y es resistente farmacológicamente a bloqueadores conocidos de canales de calcio de tipo L y de tipo N. A partir de la identidad molecular, se han identificado diez subtipos de canales de calcio distintos, clonados y expresados y agrupados en tres familias: la familia Cav1 (Cav 1.1, 1.2, 1.3, 1.4) está relacionada funcionalmente con la corriente de Ca de tipo L; la familia Cav2 (Cav 2.1, 2.2, 2.3) está relacionada funcionalmente con las corrientes de tipo P/Q, N, R y la familia Cav3 (Cav 3.1, 3.2, 3.3) está relacionada funcionalmente con la corriente de tipo T.

Se cree que los canales de calcio son relevantes en ciertas condiciones patológicas. Se cree que una serie de compuestos útiles en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos, ejerce sus efectos beneficiosos por modulación de las funciones de los canales de calcio dependientes del voltaje presentes en músculo cardíaco y/o liso vascular. Los compuestos con actividad frente a los canales de calcio también han sido implicados para el tratamiento del dolor. En particular, se cree que los canales de calcio de tipo N (Cav2.2), responsables de la regulación de la liberación de neurotransmisores, desempeñan una función significativa en la transmisión nociceptiva, ambos debido a su distribución de tejido así como de los resultados de diversos estudios farmacológicos. Se encontraron los canales de calcio de tipo N regulados hacia arriba en el asta dorsal ipsilateral en modelos de dolor neuropático de la lesión (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J. Yaksh T. L. Exp. Brain Res. (2.002) 147: 456-463). Se demostró que los bloqueadores de los canales de calcio de tipo N específicos eran eficaces en la reducción de respuestas de dolor en modelos de dolor neuropático (Matthews E. A., Dickenson A. H. Pain (2.001) 92: 235-246), en la fase II del ensayo de la formalina (Diaz A., Dickenson A. H. Pain (1.997) 69: 93-100) e hiperalgesia iniciada por inflamación de la articulación de rodilla (Nebe J., Vanegas H., Schaible H. G. Exp. Brain Res. (1.998) 120: 61-69). Se encontró que los ratones mutantes, que carecen de canales de calcio de tipo N, presentan una respuesta disminuida a dolor persistente como se observa por una disminución en la respuesta al dolor durante la fase II del ensayo de la formalina (Kim C., Jun K., Lee T., Kim S. S., Mcenery M. W., Chin H., Kim H. L., Park J. M., Kim D. K., Jung S. J., Kim J., Shin H. S. Mol. Cell Neurosci. (2.001) 18: 235-245; Hatakeyama S., Wakamori M, Ino M., Miyamoto N., Takahashi E. Yoshinaga T., Sawada K., Imoto K., Tanaka I. Yoshizawa T., Nishizawa Y., Mori Y., Nidome T., Shoji S. Neuroreport (2.001) 12: 2.423-2.427) así como a dolor neuropático, valorado por una disminución en alodinia mecánica e hiperalgesia

- térmica en el modelo de ligadura de nervios espinales. Curiosamente, estos ratones también mostraron niveles inferiores de ansiedad cuando se compararon con ratones sin manipular (Saegusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y. Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., EMBO J. (2.001) 20: 2.349-2.356). La implicación de los canales de calcio de tipo N en el dolor ha sido validado además en la clínica por ziconotide, un péptido procedente del veneno de la caracola marina, *Conus Magnus*. Una limitación en el uso terapéutico de este péptido es que se tiene que administrar por vía intratecal en seres humanos (Bowersox S. S. y Luther R. Toxicon, (1.998) 36: 1.651-1.658).
- Los canales de sodio desempeñan una función importante en la red neuronal por transmisión de impulsos eléctricos rápidamente por todas las células y redes celulares, coordinando de ese modo procedimientos superiores que van desde la locomoción al conocimiento. Estos canales son grandes proteínas transmembrana, que son capaces de conmutar entre diferentes estados para permitir la permeabilidad selectiva para iones sodio. Para este procedimiento se requiere un potencial de acción para despolarizar la membrana y por lo tanto estos canales presentan entrada de voltaje. En los últimos años se ha desarrollado un entendimiento mucho mejor de los canales de sodio y los fármacos que interactúan con ellos.
- Los canales de sodio con entrada de voltaje se clasificaron originalmente basándose en su sensibilidad a la tetrodotoxina, desde nanomolar bajo (sensible a Tetrodotoxina, TTXs) a micromolar alto (resistente a Tetrodotoxina, TTXr). Hasta ahora, se han identificado y clasificado 10 diferentes subunidades α de canales de sodio como Nav1.1 a Nav1.9. Nav1.1 a Nav1.4, Nav1.6 y Nav1.7 son TTXs, mientras que Nav1.5, Nav1.8 y Nav1.9 son TTXr, con diferentes grados de sensibilidad. Nav1.1 a Nav1.3 y Nav1.6, se expresan principalmente en el SNC, mientras que Nav1.4 y Nav1.5 se expresan principalmente en el músculo (esquelético y corazón, respectivamente) y Nav1.8 y Nav1.9 se expresan predominantemente en los DRG pequeños.
- Ha llegado a aclararse que un número de fármacos con un mecanismo desconocido de acción actúa en realidad modulando la conductancia de los canales de sodio, incluyendo anestésicos locales, antiarrítmicos de clase I y anticonvulsivos. Los bloqueadores de los canales de sodio neuronales han encontrado aplicación con su uso en el tratamiento de la epilepsia (fenitoína y carbamazepina), trastorno bipolar (lamotrigina), prevención de neurodegeneración y en la reducción de dolor neuropático. Diversos fármacos antiepilepticos que estabilizan la excitabilidad neuronal son eficaces en el dolor neuropático (gabapentina, carbamazepina).
- Además, se ha observado también un aumento en la expresión o actividad de los canales de sodio en varios modelos de dolor inflamatorio, sugiriendo una función de los canales de sodio en el dolor inflamatorio.
- En conjunto, estos hallazgos indican que los compuestos con bloqueo de canales de sodio y/o calcio presentan un alto potencial terapéutico en la prevención, alivio y cura de un amplio intervalo de patologías, incluyendo enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, urogenitales y gastrointestinales, donde se ha descrito que los mecanismos anteriores desempeñan una función patológica. Hay muchos documentos y patentes que describen moduladores o antagonistas de los canales de sodio y/o canales de calcio para el tratamiento o la modulación de una plétora de trastornos, tal como su uso como anestésicos locales, antiarrítmicos, antieméticos, antimaniacos, antidepresivos, agentes para el tratamiento de la depresión unipolar, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, inflamación, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, muerte celular nerviosa, dolor neuropático, jaqueca, hiperalgesia aguda e inflamación, enfermedad renal, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, trastornos del tracto urinario, trastornos de la motilidad gastrointestinal, parto prematuro, obesidad.
- Una lista no exhaustiva de tales documentos y patentes/solicitudes de patente que describen los bloqueadores de los canales de sodio y/o de calcio y usos de los mismos incluye las referencias mostradas a continuación.
- C. Alzheimer describe en Adv. Exp. Med. Biol. 2.002, 513, 161-181, canales de sodio y calcio como objetivos de sustancias neuroprotectoras.
- Vanegas e Schaible (Pain 2.000, 85, 9-18) discuten los efectos de los antagonistas de los canales de calcio en los mecanismos espinales del dolor, hiperalgesia y alodinia.
- La Patente de EE.UU. 5.051.403 se refiere a un método para reducir el daño neuronal asociado a una afección isquémica, tal como apoplejía, por administración de péptido de omega-conotoxina de unión/inhibidor en el que el péptido se caracteriza por inhibición específica de corrientes de los canales de calcio con entrada de voltaje de manera selectiva en tejidos neuronales.
- La Patente de EE.UU. 5.587.454 se refiere a composiciones y métodos para producir analgesia en particular en el tratamiento de dolor y dolor neuropático.
- La Patente de EE.UU. 5.863.952 se refiere a antagonistas de los canales de calcio para el tratamiento de apoplejía isquémica.
- La Patente de EE.UU. 6.011.035 se refiere a bloqueadores de los canales de calcio, útiles en el tratamiento de afecciones tales como apoplejía y dolor.

La Patente de EE.UU. 6.117.841 se refiere a bloqueadores de los canales de calcio y su uso en el tratamiento de apoplejía, isquemia cerebral, dolor, traumatismo craneal o epilepsia.

La Patente de EE.UU. 6.362.174 se refiere a bloqueadores de los canales de calcio de tipo N en el tratamiento de apoplejía, isquemia cerebral, dolor, epilepsia y traumatismo craneal.

- 5 La Patente de EE.UU. 6.380.198 se refiere al uso del bloqueador de los canales de calcio flunarizina para el tratamiento tópico de glaucoma.

10 La Patente de EE.UU. 6.420.383 y la Patente de EE.UU. 6.472.530 se refieren a nuevos bloqueadores de los canales de calcio, útiles para tratar y evitar una serie de trastornos tales como hipersensibilidad, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, parto prematuro, trastornos del tracto urinario, trastornos de motilidad gastrointestinal y enfermedades cardiovasculares.

La Patente de EE.UU. 6.458.781 se refiere a compuestos que actúan para bloquear los canales de calcio y su uso para tratar apoplejía, isquemia cerebral, dolor, traumatismo craneal o epilepsia.

La Patente de EE.UU. 6.521.647 se refiere al uso de los bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de enfermedad renal en animales, especialmente fallo renal crónico.

- 15 La patente internacional WO 97/10210 se refiere a derivados heterocíclicos tricíclicos y su uso en el tratamiento, en particular como antagonistas de los canales de calcio, por ejemplo, para el tratamiento de isquemia, en particular apoplejía isquémica.

La patente internacional WO 03/018561 se refiere a compuestos de quinolina como antagonistas de los canales de calcio de tipo N y métodos para usar tales compuestos para el tratamiento o la prevención de dolor o nocicepción.

- 20 La patente internacional WO 03/057219 se refiere a bloqueadores de los canales de sodio útiles como agentes para tratar o modular un trastorno del sistema nervioso central, tal como dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con la inflamación o epilepsia.

25 La patente internacional WO 99/14199 describe 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocinas-10-oles sustituidos como potentes bloqueadores de los canales de sodio útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como apoplejía, trastornos neurodegenerativos, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y trastornos cardiovasculares.

30 La patente internacional WO 01/74779 describe nuevos bloqueadores de los canales de sodio de aminopiridina y su uso como anticonvulsivos, anestésicos locales, como antiarrítmicos, para el tratamiento o la prevención de afecciones neurodegenerativas, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), para el tratamiento o la prevención de ambos, dolor agudo o crónico, y para el tratamiento o la prevención de neuropatía diabética.

La patente internacional WO 04/087125 describe derivados de aminoácidos como inhibidores de los canales de sodio de mamíferos, útiles en el tratamiento de dolor crónico y agudo, tinnitus, trastornos del intestino, disfunción de la vejiga y enfermedades desmielinizantes.

35 La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima presente en la membrana mitocondrial externa de células neuronales y no neuronales. Existen dos isoformas de la MAO: MAO-A y MAO-B. Las enzimas de MAO son responsables de la desaminación oxidativa de aminas endógenas y xenobióticas y presentan una preferencia de sustrato diferente, especificidad de inhibidor y distribución de tejido. Para MAO-A serotonina, noradrenalina y adrenalina son sustratos preferentes y clorgilina es un inhibidor de MAO-A selectivo; mientras MAO-B prefiere β -feniletilamina como sustrato y es inhibida casi selectivamente por selegilina. La dopamina, tiramina y triptamina son oxidadas por tanto MAO-A como MAO-B, en particular se desamina en la dopamina cerebral humana por 80% por MAO-B.

40 La inhibición de la MAO permite que los sustratos endógeno y exógeno se acumulen y puede de ese modo, cuando se inhiba casi completamente (>90%), modificar la dinámica de los transmisores de monoamina regulares. La MAO regula las concentraciones en el cerebro de los neurotransmisores más importantes tales como noradrenalina, serotonina y dopamina que se relacionan con la emoción, la ansiedad y el movimiento. Así, se piensa que la MAO está estrechamente relacionada con diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos tales como la depresión, la ansiedad y la enfermedad de Parkinson (EP).

45 Los inhibidores de la MAO-A se usan principalmente en psiquiatría para el tratamiento de depresión principal, resistente y atípica como consecuencia de su capacidad para aumentar los niveles en el cerebro de serotonina y noradrenalina reducidos. Más recientemente, se han usado inhibidores de la MAO-A para tratar a pacientes con trastornos de ansiedad tales como fobia social, trastornos de pánico, trastornos por estrés postraumático y trastornos obsesivo-compulsivos.

50 Los inhibidores de la MAO-B se usan principalmente en neurología para el tratamiento de EP.

Hay también datos recientes e interés en la función de la MAO-B en otras afecciones patológicas tales como enfermedad de Alzheimer (EA). Hasta ahora no se han indicado datos sobre la implicación de la MAO-B en el metabolismo de co-transmisores, tales como colecistocinina, sustancia P, somatostatina y neurotensina, que están implicadas en la modulación de la sensación de dolor. Por esta razón, no hay fundamento científico para el uso de inhibidores de la MAO-B en síndromes de dolor.

Se han indicado reacciones adversas de fármacos durante la práctica clínica con inhibidores de la MAO. La primera generación de inhibidores de la MAO no selectivos e irreversibles, tales como tranilcipromide y fenelzina, presenta efectos secundarios graves, incluyendo hepatotoxicidad, hipotensión ortostática y lo más notablemente crisis hipertensiva que tiene lugar después de la ingestión de alimentos que contienen tiramina (Cooper AJ.-Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice.- Br J Psych Suppl 1.989: 38-45).

Cuando se usan estos inhibidores de la MAO no selectivos e irreversibles, se debe observar una estricta dieta reducida en tiramina. La sensibilidad vasopresora hacia la tiramina se normaliza 4 semanas después del cese del tratamiento con tranilcipromina y más de 11 semanas después del cese del tratamiento con fenelzina.

La selegilina, un inhibidor de la MAO-B casi selectivo e irreversible, especialmente cuando se usa en asociación con levodopa, puede producir anorexia/nauseas, boca seca, discinesia e hipotensión ortostática en pacientes con EP, siendo lo último lo más problemático (Volz H. P. y Gleiter C. H.- Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly.- Drugs Aging 13 (1.998), págs. 341-355).

En el monoterapia, anorexia/náuseas, lesiones musculoesqueléticas y arritmias cardíacas tuvieron lugar con más frecuencia en pacientes que recibieron selegilina comparado con los que recibieron placebo. Aparte de estos efectos adversos, se observaron tasas aumentadas de los niveles en suero de AST y ALT elevados.

El efecto adverso indicado con la mayor frecuencia de la moclobemida, un inhibidor de la MAO-A selectivo y reversible, son trastornos del sueño, ansiedad aumentada, desasosiego y dolor de cabeza.

La asociación de inhibidores de la reabsorción de la serotonina selectivos (los SSRI, por sus siglas en inglés) y moclobemida presenta buena eficacia en los casos de depresión resistente, pero se ha creado controversia en cuanto a si los efectos secundarios tóxicos, tales como el síndrome serotoninérgico, resulta de esta asociación (Baumann P.-Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 31 (1.996), págs 444-469). Debido a arritmias cardíacas y niveles enzimáticos hepáticos aumentados, se deberían comprobar regularmente electrocardiograma y valores de laboratorio. Muchos tipos de cambios fisiológicos que tienen lugar con el envejecimiento afectan a la farmacodinámica y farmacocinética de los inhibidores de la MAO. Por supuesto, las variables farmacocinéticas en las personas mayores son destacadamente diferentes de las de pacientes más jóvenes. Estas variables incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción se tienen que tener en cuenta para evitar o minimizar ciertos efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco. Los pacientes mayores son en general más susceptibles que los pacientes más jóvenes a los efectos secundarios, incluyendo reacciones adversas a fármacos. La crisis hipertensiva puede tener lugar más frecuentemente en pacientes mayores que en más jóvenes, debido a que los sistemas cardiovasculares de las personas mayores ya están comprometidas por la edad.

El uso de fármacos simpaticomiméticos en asociación con inhibidores de la MAO también pueden elevar la presión sanguínea. Además, comparado con el placebo, se asoció la fenelzina a una incidencia significativamente mayor de somnolencia, temblor, discinesia, diarrea, dificultades en la micción, efectos ortostáticos y efectos dermatológicos adversos. Es interesante observar que en las personas mayores se indica cefalea con mayor frecuencia que en pacientes más jóvenes durante el tratamiento con moclobemida (Volz H. P. y Gleiter C. H.- Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. Drugs Aging 13 (1.998), págs. 341-355).

Los inhibidores de la MAO se prescriben a veces para la depresión. Debido al potencial riesgo de suicidio, las reacciones adversas a fármacos y la toxicidad debido a sobredosis son factores importantes que hay que considerar cuando se elige un antidepresivo. Además, cuando se usan inhibidores de la MAO en dosis alta, los efectos cardiovasculares adversos parecen aumentar considerablemente y debido a que se pierde selectividad de la MAO con dichas dosis altas, la tiramina puede inducir reacciones hipertensas potencialmente peligrosas. La sobredosis aguda con inhibidores de la MAO causa agitación, alucinaciones, hiperpirexia, hiperreflexia y convulsiones. La presión sanguínea anormal es también un signo tóxico, así que se puede requerir lavado gástrico y mantenimiento de la función cardiopulmonar. La sobredosis de los inhibidores de la MAO no selectivos e irreversibles, tradicionales, son considerablemente peligrosos y a veces fatales (Yamada y Richelson, 1.996. Pharmacology of antidepressants in the elderly. En: David JR, Snyder L., editores. Manual de farmacología de envejecimiento. Boca Raton: CRC Press 1.996).

En el tratamiento de las afecciones en las que el mecanismo o los mecanismos de los canales de sodio y calcio desempeñan una función patológica y, en particular, de síndromes de dolor (de tipo neuropático o inflamatorio) la inhibición de enzimas de la MAO no es un beneficio. Los fármacos antinociceptivos más activos clínicamente están desprovistos de inhibición de la MAO. Por el contrario, los efectos secundarios inhibitorios de la MAO pueden imponer al menos dos tipos de limitaciones negativas.

1) Dietética: comer alimentos con alto contenido en tiramina puede causar un aumento de la presión sanguínea sistémica grave, incluso mortal (el denominado "efecto queso").

2) Farmacológica: el dolor se trata con frecuencia con una asociación de fármacos tales como derivados de opioides y antidepresivos tricíclicos. Con inhibidores de la MAO dicha asociación es peligrosa ya que puede causar el síndrome serotoninérgico (agitación, temblores, alucinación, hipertermia y arritmias).

Así, eliminar o reducir significativamente la actividad inhibitoria de la MAO en principio activo de medicamentos como moduladores de los canales de sodio y/o calcio útiles en la prevención, alivio y cura de un amplio intervalo de patologías donde dicho mecanismo o mecanismos desempeñan una función patológica, incluyendo enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales y gastrointestinales, es una mejora terapéutica inesperada y sustancial frente a compuestos de similar eficacia pero con los efectos secundarios mencionados anteriormente. Dicha mejora es deseable en particular para el principio activo de medicamentos como moduladores de los canales de sodio y/o calcio útiles, en particular, para el tratamiento de los síndromes de dolor.

Teniendo en cuenta estos hallazgos sobre los inhibidores de la MAO y, en particular, careciendo de datos sobre la función de la MAO-B en afecciones patológicas como dolor, jaqueca, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, urogenitales y gastrointestinales, puede ser concebible que la inhibición de la MAO-B no sea una característica esencial para los compuestos indicados para las patologías anteriores, evitándose cualquier posible efecto secundario durante tratamientos crónicos y/o a largo plazo.

Una solución ventajosa al problema descrito anteriormente consistiría en proporcionar medicamentos que sean "selectivamente activos como moduladores de sodio y/o calcio" o sean útiles para el "tratamiento selectivo" de afecciones, trastornos o enfermedades en los que el mecanismo o los mecanismos de los canales de sodio y/o calcio desempeñan una función patológica. Con esta expresión se desea que los medicamentos que, cuando se administran a un paciente con necesidad de los mismos en cantidades que sean eficaces en el tratamiento de las afecciones anteriores en las que dicho mecanismo o mecanismos anteriores desempeñan una función patológica, no presenten ninguna actividad inhibitoria de la MAO o presenten una actividad inhibitoria de la MAO significativamente reducida, dando como resultado así la eliminación de efectos secundarios debido a la acumulación de transmisores de monoamina endógenos y exógenos.

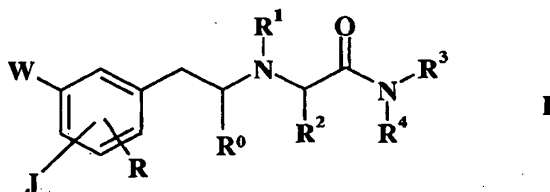
Es un objeto primario de esta invención el uso de derivados de feniletilamino para la fabricación de medicamentos principio activo como moduladores de los canales de sodio y/o calcio para el tratamiento de patologías donde el mecanismo o los mecanismos anteriores desempeñan una función patológica, estando dichos medicamentos sustancialmente exentos de cualquier actividad inhibitoria de la MAO o teniendo una actividad inhibitoria de la MAO significativamente reducida y teniendo, por lo tanto, un potencial reducido para efectos secundarios no deseados. Dicho uso proporciona una fuente selectiva mejorada para la prevención, el alivio y/o la cura de las afecciones patológicas anteriores.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora una nueva clase de derivados de feniletilamino altamente potentes como moduladores de los canales de sodio y/o calcio y sustancialmente exentos de cualquier actividad inhibitoria de la MAO o con actividad inhibitoria de la MAO significativamente reducida y teniendo, así, efectos secundarios potencialmente reducidos en la prevención, alivio y cura de una amplia variedad de patologías, incluyendo pero no limitado a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales y gastrointestinales, donde se ha descrito que los mecanismos anteriores desempeñan una función patológica.

En esta descripción y las reivindicaciones, la expresión "modulador o moduladores de los canales de sodio y/o calcio" significa compuestos capaces de bloquear las corrientes de sodio y/o calcio de una manera dependiente del voltaje.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general I:



en la que:

(a)

J es un grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- en posición *para* con respecto a la cadena de etilamino en la que:
n es 1 y
r es 1;

5 A es fenilo sustituido con un grupo flúor;

W es metoxi;

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

10 R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); ciclopropilmetilo; bencilo o heterocicilmetilo en el que el grupo heterocicilo se selecciona de furanilo, tetrahidrofuranilo y piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) o fenilo;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

15 R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de: amino, dimetilamino y pirrolidinilo en el que el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo o

R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de pirrolidinilo o morfolinilo;

o

(b)

20 J es hidrógeno;

W es un grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- en el que:
n es 1;
r es 1;

A es alquilo (C₁-C₄) o fenilo sustituido con un grupo flúor;

25 R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es furanilmetilo o tetrahidrofuranilmetilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

30 R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de amino y dimetilamino;

si es el caso, como un solo enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 El término "alquilo (C₁-C₄)" o el resto "alquilo (C₁-C₄)" en los otros sustituyentes (por ej., en los términos, mono y di-alquilamino) como se usa en esta descripción y las reivindicaciones, cuando no se especifique de otro modo, identifica un radical o resto alquilo lineal o ramificado; ejemplos de dichos radicales o restos incluyen, respectivamente: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo. El término "halo", cuando no se especifique de otro modo en la presente memoria, significa un radical átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

40 En el caso de que los compuestos de esta invención contengan al menos un átomo de carbono asimétrico, pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros solos o una mezcla de los mismos, la invención incluye dentro de su alcance todos los posibles enantiómeros o diastereoisómeros solos de dichos compuestos y las mezclas de los mismos, por ejemplo, las mezclas racémicas.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son sales con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, tartárico, fumárico, cítrico, benzoico, succínico, cinámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malónico, fumárico, tartárico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, glutárico.

- 5 Los compuestos de fórmula I, son principio activo como moduladores de los canales de calcio y/o sodio y, por lo tanto, son útiles en la prevención, alivio y cura de una amplia variedad de patologías, incluyendo pero no limitado a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urológicas y gastrointestinales donde se ha descrito que los mecanismos anteriores desempeñan una función patológica.

10 Un grupo preferido de compuestos de fórmula I de esta invención comprende un compuesto de grupo (a) definido anteriormente en el que:

J es un grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ en posición *para* con respecto a la cadena de etilamino, en el que:

n es 1 y

r es 1;

A es fenilo sustituido con un grupo flúor;

15 W es metoxi;

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

20 R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); ciclopropilmetilo; bencilo o heterocicilmetilo en el que el grupo heterocicilo se selecciona de: furanilo, tetrahidrofuranilo y piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) o fenilo;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

25 R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de: amino, dimetilamino y pirrolidinilo en el que el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo o

R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de pirrolidinilo o morfolinilo;

si es el caso, como un solo enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Entre el grupo de compuestos de fórmula I del grupo (b) en la presente memoria definido anteriormente, un grupo preferido de compuestos comprende un compuesto en el que:

J es hidrógeno;

W es un grupo $A-[(CH_2)_n-O]_r-$ en el que:

n es 1;

r es 1;

35 A es alquilo (C₁-C₄);

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es furanilmetilo o tetrahidrofuranilmetilo;

R² es hidrógeno;

40 R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

R⁴ es alquilo (C₁-C₄);

si es el caso, como un solo enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

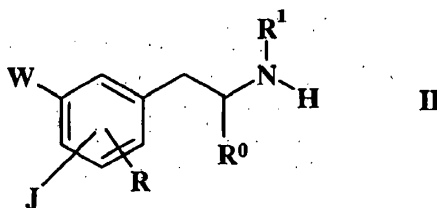
Lo más preferiblemente, un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención se selecciona del grupo que consiste en:

- 2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida;
- 5 2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;
- 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;
- 10 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-etil-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metilpropil)-acetamida;
- 2-[[2-[(3-Butoxi-fenil)]-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida;
- 15 (S)-2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N-metil-4-metil-valeramida;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(furan-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida;
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-etil-acetamida y
- 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida;

20 si es el caso, como un solo enantiómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente su sal con ácido clorhídrico.

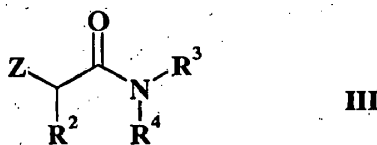
Los compuestos de fórmula I, objeto de la presente invención, se preparan según un procedimiento sintético que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula II



25 en el que

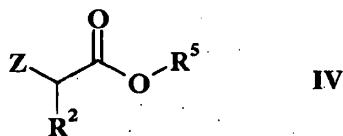
J, W, R, R⁰ y R¹, tienen los mismos significados definidos en la fórmula I anterior, con un compuesto de fórmula III



en el que

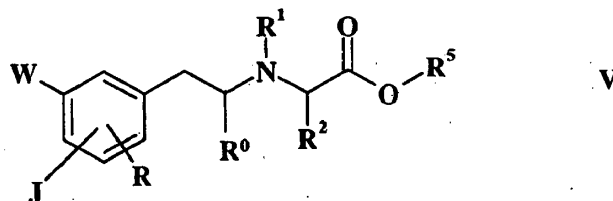
30 R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados como se define en la fórmula I anterior y Z es un átomo de halógeno o un buen grupo saliente tal como, por ejemplo, los grupos metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfonato o

dicha reacción se lleva a cabo alternativamente entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula IV



en el que

- 5 R^2 y Z tienen los significados definidos anteriormente y R^5 es un grupo alquilo (C_1-C_4), para proporcionar un compuesto de fórmula V

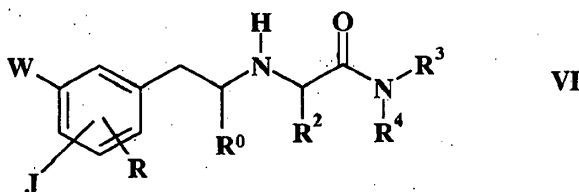


en el que

- 10 J, W, R, R^0 , R^1 , R^2 y R^5 tienen los mismos significados como se definió anteriormente; que se hace reaccionar además con una amina de fórmula HNR^3R^4 donde R^3 y R^4 son como se definió anteriormente, para proporcionar los compuestos de la invención.

La reacción de amidación que permite la introducción del sustituyente $-NR^3R^4$ se lleva a cabo según técnicas de amidación convencionales según lo cual se convierte un éster en la correspondiente amida por reacción con la amina seleccionada. Según una realización práctica de la invención la amidación se lleva a cabo en presencia de trimetilaluminio.

- 15 El compuesto de fórmula I en el que J, W, R, R^0 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que anteriormente y R^1 tiene el mismo significado que anteriormente, aparte de hidrógeno, se puede preparar también por la reacción de un compuesto de fórmula VI



en el que

- 20 J, W, R, R^0 , R^2 , R^3 y R^4 , tienen los mismos significados que en la fórmula I anterior, con un compuesto R^1-Z , en el que R^1 tiene los significados indicados anteriormente aparte de hidrógeno y Z es un átomo de halógeno o un buen grupo saliente, por ej., metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo en presencia de una base o con un compuesto carbonílico de la fórmula R^6R^7CO en presencia de un agente reductor, en el que R^6 es:
- 25 hidrógeno; un alquilo (C_1-C_3); ciclopropilo; fenilo; furanilo; tetrahydrofuranilo o piridinilo donde el piridinilo está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi; R^7 es hidrógeno.

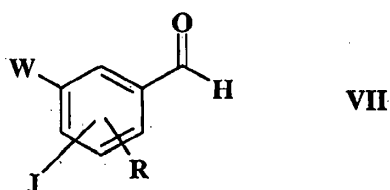
Se puede convertir un compuesto de la invención en otro compuesto de la invención.

- 30 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I en el que J representa un radical benciloxi se puede transformar en el correspondiente hidroxiderivado por hidrogenación catalítica y hacerlo reaccionar después con un reactivo apropiado para reemplazar el resto bencilo original con un grupo diferente. Si se desea, se puede convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable y/o, si se desea, se puede convertir una sal en un compuesto libre y/o, si se desea, una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros de compuestos de la invención se puede separar en los correspondientes isómeros solos.

Los compuestos de fórmula II, III, IV y VI están comercialmente disponibles o se preparan a partir de compuestos comercialmente disponibles según métodos conocidos.

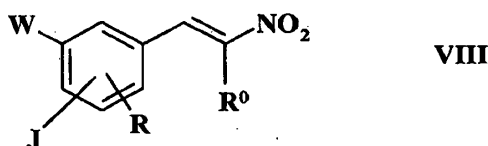
35

Según una realización práctica de la invención la preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII



en el que

- 5 J, W y R, tienen los significados definidos en la fórmula I, con un nitroalcano de la fórmula $R^0-CH_2-NO_2$ en el que R^0 tiene los mismos significados definidos en la fórmula I para proporcionar un compuesto de fórmula VIII



en el que

- 10 J, W, R y R^0 tienen los mismos significados que en la fórmula I, que se reduce con un agente reductor tal como $LiAlH_4$ o por reducción catalítica usando Pt/H_2 o Pd/H_2 para proporcionar un compuesto de fórmula II en el que R^1 es hidrógeno.

- 15 Cuando se desea un compuesto de fórmula II en el que R^1 tiene los mismos significados que anteriormente aparte de hidrógeno, el compuesto de fórmula II en el que R^1 es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1Z en el que R^1 tiene los mismos significados que anteriormente aparte de hidrógeno, en presencia de una base o con un compuesto carbonílico de fórmula R^6R^7CO en el que R^6 y R^7 tienen los mismos significados como se definió anteriormente, en presencia de un agente reductor.

La reacción entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de la invención se lleva a cabo según métodos conocidos.

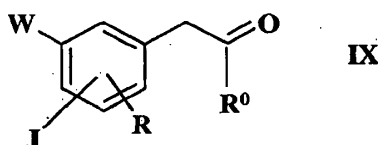
- 20 Según una realización preferida de la invención dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base y, más preferiblemente, dicha base se selecciona de K_2CO_3 , trietilamina o diisopropilamina.

Cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en el que R^1 es hidrógeno (es decir, un compuesto de fórmula VI) la introducción de un radical R^1 que es distinto de hidrógeno definido anteriormente, se lleva a cabo según métodos convencionales para la preparación de aminas secundarias o terciarias tales como técnicas de alquilación o aminación reductora.

- 25 Según una realización preferida de la invención dicha reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base y, más preferiblemente, dicha base se selecciona de K_2CO_3 , trietilamina y diisopropilamina.

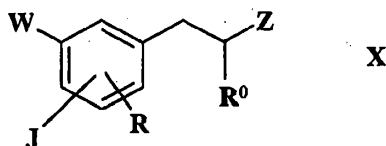
Según otra realización preferida de la invención, dicha aminación reductora con un compuesto R^6R^7CO , en el que R^6 y R^7 tienen los mismos significados como se definió anteriormente se lleva a cabo en presencia de un agente reductor seleccionado de $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)-trimetilamonio.

- 30 Como un método alternativo, los compuestos de fórmula I se preparan según un procedimiento sintético que comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX:



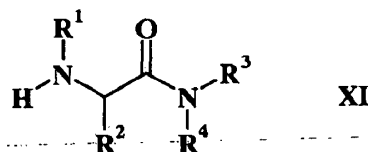
en el que:

J, W, R y R⁰ tienen los mismos significados como se define en la fórmula I, o un compuesto de fórmula X



en el que

5 J, W, R y R⁰ tienen los mismos significados como se define en la fórmula I y Z es como se definió anteriormente; con un compuesto de fórmula XI



en el que

R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la fórmula I en presencia de un agente reductor en el caso de la reacción de IX con XI o una base en el caso de la reacción entre X y XI.

10 La reacción entre un compuesto de fórmula IX y un compuesto de fórmula XI para proporcionar un compuesto de la invención es una aminación reductora y la reacción de un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI es una reacción de alquilación: estas reacciones se llevan a cabo según técnicas convencionales.

Los agentes reductores preferidos usados en la reacción entre el compuesto de fórmula IX y XI se seleccionan de NaBH₄, NaBH₃CN y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)-trimetilamonio.

15 Según una realización preferida de la invención la reacción entre el compuesto de fórmula X y XI se lleva a cabo en presencia de una base y, más preferiblemente, dicha base se selecciona de K₂CO₃, trietilamina o diisopropilamina.

20 En la preparación de los compuestos de fórmula I y los materiales de partida y/o los compuestos intermedios descritos en la presente memoria puede ser útil proteger ciertos grupos que son sensibles a las condiciones de reacción.

La evaluación de la utilidad de la protección opcional, así como la selección del agente protector adecuado, según la reacción llevada a cabo en la preparación de los compuestos de la invención y el grupo funcional que se tiene que proteger, están dentro del conocimiento común del experto.

La eliminación de los grupos protectores opcionales se lleva a cabo según técnicas convencionales.

25 Para una referencia general para el uso de grupos protectores en química orgánica, véase Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1.991.

La preparación de las sales de los compuestos de fórmula I se lleva a cabo según métodos conocidos.

30 Para la preparación de enantiómeros o diastereómeros solos, si es el caso, de un compuesto de fórmula I, dicho compuesto se puede obtener por una síntesis estéricamente controlada o usando reactivos con la quiralidad apropiada o separando el isómero deseado de la mezcla enantiomérica o diastereómera de los mismos según procedimientos convencionales. Por ejemplo, se pueden obtener enantiómeros ópticamente activos solos a partir de sus racematos por cromatografía quiral o convirtiéndolos en una mezcla de derivados diastereoisómeros, separando los derivados diastereoisómeros y recuperando los respectivos enantiómeros. Los diastereoisómeros se pueden separar de sus mezclas por medio de técnicas convencionales basadas en sus diferentes propiedades físico-químicas, tales como cromatografía, destilación o cristalización fraccionada.

Farmacología

Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento principio activo como modulador de los canales de calcio y/o sodio contra trastornos causados por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje.

40 La actividad de los compuestos representativos de esta invención se comparó con la de nuestro patrón interno "rafinamida" (S)-(+)-2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida y/o "safinamida" (S)-(+)-2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida.

5 Dichos compuestos son bloqueadores dependientes del voltaje de los canales de calcio y/o sodio con potencias en el intervalo micromolar bajo como se demuestra por el bloqueo del influjo de calcio y/o sodio (ensayos de fluorescencia) y por el bloqueo dependiente del voltaje de las corrientes (técnicas de fijación del voltaje). La actividad moduladora de los canales de calcio de tipo N y de tipo L de los derivados de feniletilamino se midió por ensayos de influjo de calcio basados en fluorescencia (Tabla 1 para tipo N y Tabla 2 para tipo L) y por técnicas de patch clamp en estirpes celulares constitutivas y/o transfectadas de Cav 2.2 (Tabla 4).

10 Se midió la actividad moduladora de los canales de sodio de los derivados de feniletilamino por un ensayo de influjo de sodio basado en fluorescencia (Tabla 3), por técnicas de patch clamp en estirpes celulares constitutivas y/o transfectadas de Nav 1.3 (Tabla 5) y en neuronas corticales (Tabla 6). La actividad de la MAO-B de los compuestos anteriores se midió usando un ensayo radioenzimático (Tabla 7).

La actividad analgésica *in vivo* de los compuestos anteriores se valoró en el "modelo adyuvante de Freund completo de rata) y en el "modelo de Bennett de dolor neuropático en ratas" (Tabla 8). La actividad anticonvulsiva se midió usando el "Ensayo de electrochoque máximo" en ratones (Tabla 9).

15 La actividad antimaniáca se midió usando el modelo de "hiperlocomoción inducida por anfetamina y clordiazepóxido en ratones" (Fig.1).

Las actividades antiesquizofrenia y antiadicción se valoraron usando el "ensayo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia" (Tabla 10) y el "ensayo de sensibilización del comportamiento inducida por cocaína" en ratas.

Se usaron los ensayos de "irritación de la vejiga aguda por ácido acético en ratas" e "irritación de la vejiga intermedia por ciclofosfamida en ratas" como modelos para enfermedades urológicas.

20 La actividad antiyaqueca se midió usando el "ensayo de la jaqueca" en ratas.

Tales sustancias presentan también "dependencia del uso y la frecuencia", es decir, una mejora del bloque durante una estimulación de alta frecuencia cuando hay una gran acumulación de canales en el estado inactivado, tal como en afecciones patológicas neuronales. Funcionalmente, el bloque dependiente del uso da como resultado depresión de actividad neuronal a descarga de alta frecuencia y con menor capacidad de bloqueo a velocidad de descarga normal sugiriendo que los compuestos de esta invención pueden deprimir selectivamente la actividad anormal de los canales de calcio y/o sodio, dejando no afectada la actividad fisiológica, disminuyendo así los efectos depresores del SNC (W. A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci. (1.987) 8: 57-65).

25 Los compuestos de la invención son principio activo *in vivo* cuando se administran por vía oral o por vía intraperitoneal en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg en diferentes modelos de animales descritos a continuación en la presente memoria.

A la vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a: neuropatía diabética; ciática; dolor de la región lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia, tal como neuralgia posherpética y neuralgia trigeminal, neuralgia de Morton, causalgia y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, miembro fantasma, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas; dolor central tal como el observado en síndromes talámicos, formas centrales y periféricas mixtas de dolor tales como síndromes de dolor regional complejo (CRPS, por sus siglas en inglés) también denominadas distrofias simpáticas reflejas.

35 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de dolor crónico. El dolor crónico incluye, pero no está limitado a, dolor crónico causado por inflamación o una afección relacionada con inflamación, artrosis, artritis reumatoide, lesión o traumatismo agudo, dolor de la región superior de la espalda o dolor de la región lumbar (resultante de enfermedad de la columna vertebral sistemática, regional o primaria tal como radiculopatía), dolor de los huesos (debido a artrosis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado a lesión de la médula espinal, dolor torácico cardíaco, dolor torácico no cardíaco, dolor postapoplejía central, dolor miosfacial, dolor por células falciformes, dolor causado por cáncer, enfermedad de Fabry, dolor por SIDA, dolor geriátrico o dolor causado por cefalea, síndrome de la articulación temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes de salida torácica, en particular artritis reumatoide y artrosis.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de dolor agudo (causado por lesión aguda, enfermedad, lesiones de medicina deportiva, síndrome del tunel carpiano, quemaduras, luxaciones y deformaciones musculoesqueléticas, deformación musculotendinosa, síndromes de dolor cervicobraquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o cirugía (tal como cirugía a corazón abierto o de derivación), dolor posoperatorio, dolor por cálculos renales, dolor en la vesícula, dolor por cálculos biliares, dolor obstétrico o dolor dental.

50 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de cefaleas tales como jaqueca, cefalea de tipo tensional, jaqueca transformada o cefalea evolutiva, cefalea en brotes, así como trastornos por cefalea secundarios, tales como los derivados de infecciones, trastornos metabólicos u otras enfermedades sistémicas y otras cefaleas

55

agudas, hemicrania paroxística, dando como resultado un empeoramiento de las cefaleas primaria y secundaria mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de afecciones neurológicas tales como epilepsia incluyendo convulsión parcial simple, convulsión parcial compleja, convulsión generalizada secundaria, incluyendo además crisis de ausencia, convulsión mioclónica, convulsión clónica, convulsión tónica, convulsión tónico-clónica y convulsión atónica. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos de diversos orígenes tales como Enfermedad de Alzheimer y otros estados de demencia tales como, demencia fronto-temporal con cuerpos de Lewys y tauopatías; esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos; otra degeneración espinocerebelosa y neuropatía de Charcot-Marie-Toot.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos y de trastornos psiquiátricos. Los trastornos psiquiátricos incluyen, y no se limitan a, depresión mayor, distimia, manía, trastorno bipolar (tal como trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II), trastorno ciclotímico, ciclaje rápido, ciclaje ultradiano, manía, hipomanía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos de la personalidad, trastornos de la atención con o sin comportamiento hiperactivo, trastornos delirantes, trastornos sicóticos breves, trastornos sicóticos comunes, trastorno sicótico debido a enfermedad general, trastornos sicóticos inducidos por sustancias o un trastorno sicótico no especificado de otro modo, trastornos por ansiedad tales como trastorno por ansiedad generalizada, trastornos de pánico, trastorno por estrés posttraumático, trastornos del control de los impulsos, trastornos fóbicos, estados disociativos y por otra parte en tabaquismo, adicción a drogas y alcoholismo. En particular trastornos bipolares, psicosis, ansiedad y adicción.

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento selectivo de hepatopatía, tal como hepatopatías inflamatorias, por ejemplo hepatitis vírica crónica B, hepatitis vírica crónica C, lesión hepática por alcohol, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo de trasplante de hígado.

Los compuestos de la invención inhiben los procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas corporales.

Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de procesos inflamatorios del sistema musculo-esquelético de los cuales lo siguiente es una lista de ejemplos pero no comprende todos los trastornos fijados como objetivo: afecciones artríticas tales como espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, intestino, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, artrosis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática; trastornos que afectan a la piel y tejidos relacionados: eczema, soriasis, dermatitis y afecciones inflamatorias tales como quemaduras del sol; trastornos del sistema respiratorio: asma, rinitis alérgica y síndrome de dificultad respiratoria, trastornos pulmonares en los que está implicada inflamación tales como asma y bronquitis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastornos de los sistemas inmunitario y endocrino: periartritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, esclerodoma, miastenia grave, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, encefalomiелitis, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del tubo digestivo (GI, por sus siglas en inglés) tales como trastornos del intestino inflamado incluyendo, pero no limitado a, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colágena, gastroenteritis eosinofílica o pouchitis resultante después de proctocolectomía y anastomosis post-ileonatal y síndrome del intestino irritable incluyendo cualquier trastorno asociado a dolor abdominal y/o malestar abdominal tal como piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa, colitis laxativa y dispepsia funcional; pero también para tratamiento de gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, ulceración péptica, piresis y otro daño del tubo GI, por ejemplo, por *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesis, tal como gastroparesis diabética y otros trastornos del intestino funcional, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD, por sus siglas en inglés); emesis, diarrea e inflamación visceral.

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

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

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente junto con otro u otros agentes terapéuticos más. Ejemplos de agentes adecuados para tratamiento complementario incluyen un modulador de los receptores de serotonina incluyendo un agonista de 5HT1B/1D, tal como un triptano (por ejemplo, sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A1; un antagonista de adenosina A2; un antagonista de P2X purinérgico, un ligando de EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un modulador de AMPA; un antagonista de sustancia P (por ejemplo, un antagonista de NK1); un cannabinoide; un agonista de receptores nicotínicos; un agonista adrenérgico alfa-1 ó 2; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa; un antagonista de receptores de leucotrieno; un DMARD (por ejemplo, metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; L-dopa y/o agonistas de la dopamina; un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina); fármacos antiepilépticos estabilizantes de las neuronas; un inhibidor de la absorción monoaminérgica (por ejemplo, venlafaxina); un inhibidor de metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS, por sus siglas en inglés), tal como un inhibidor de la iNOS o uno de la nNOS; un eliminador de radicales libres; un inhibidor de la agregación de alfa-sinucleína; un inhibidor de la colinesterasa, un agente reductor de colesterol; un modulador de alfa-secretasa; un modulador de beta-secretasa; un inhibidor de la agregación de beta-amiloide; un inhibidor de la liberación o acción del factor de necrosis tumoral alfa; una terapia con anticuerpo, tal como terapia con anticuerpo monoclonal; un agente antivírico, tal como un inhibidor de nucleósidos (por ejemplo, lamivudina) o un modulador del sistema inmunitario (por ejemplo, interferón); un analgésico opioide, tal como morfina; un antagonista de receptores vanilloides; un analgésico, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-1 y/o ciclooxigenasa-2; un anestésico local tal como lidocaína y derivados; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H2 (por ejemplo, ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol); un antácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio; un antifatulencias (por ejemplo, semeticona); un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina); antitusígeno (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carbifeno, carbetapentano o dextrometorfano); un diurético o una antihistamina sedante o no sedante; otros bloqueadores de los canales de calcio o sodio. Se tiene que entender que la presente invención cubre el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en medicamentos para seres humanos y veterinarios. Se tiene que entender que como se usa en la presente memoria los términos "tratamiento" o "tratar" siempre que no se defina específicamente de otro modo, incluyen prevención, alivio y cura de afección patológica, en particular, incluyen tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico. Los compuestos de la presente invención para su uso terapéutico o preventivo en las patologías mencionadas anteriormente se usarán preferiblemente como ingredientes activos en una composición farmacéutica.

Por lo tanto, un objeto más de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con esto, la expresión "terapéuticamente eficaz" cuando se refiere a una "cantidad", una "dosis" o "dosificación" de los compuestos de esta invención se destina como una "cantidad", una "dosis" o "dosificación" de cualquiera de los compuestos suficiente para uso tanto en tratamiento de los síntomas establecidos como en el tratamiento profiláctico de dichas afecciones patológicas anteriores.

Las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas de liberación inmediata y modificada, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, comprimidos medicinales, cápsulas, comprimidos de azúcar o recubiertos de película, disoluciones líquidas, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por intramuscular y/o formulaciones de medicamento de liberación lenta; inyección o infusión intravenosa; por vía local y por vía transdérmica en forma de parche y gel y crema.

Materiales portadores orgánicos y/u inorgánicos terapéuticamente inertes, farmacéuticamente aceptables, adecuados, útiles en la preparación de dicha composición incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, ciclodextrinas, polialquilenglicoles.

La composición que comprende los derivados de feniletilamino de fórmula I como se definió anteriormente se pueden esterilizar y pueden contener además componentes conocidos, tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, por ejemplo, aceite de parafina, monooleato de manida, sales para ajustar la presión osmótica, tampones.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el ingrediente activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, un almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; materias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones

farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o de recubrimiento de película.

La preparación de las composiciones farmacéuticas objeto de la invención se puede llevar a cabo de acuerdo con técnicas comunes.

- 5 Las formulaciones orales comprenden formulaciones de liberación prolongada que se pueden preparar de manera convencional, por ejemplo aplicando un recubrimiento entérico a los comprimidos y gránulos.

La dispersión líquida para administración oral puede ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

- 10 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína. Las disoluciones para inyecciones intravenosas o infusión intravenosa pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de disoluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

15 Los supositorios pueden contener, junto con el ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, tensioactivos de éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitán o lecitina.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de feniletilamino de fórmula I como se definió anteriormente contendrán, por unidad de dosificación, por ej., cápsula, comprimido, inyección de polvo, cucharadita, supositorio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg de uno o más ingredientes activos lo más preferiblemente de 1 a 10 mg.

- 25 Las dosis terapéuticamente eficaces óptimas que se tienen que administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia y variarán, básicamente, con la concentración de la preparación, con el modo de administración y con el avance de la enfermedad o trastorno tratado. Además, los factores asociados al individuo particular que se está tratando, incluyendo la edad del individuo, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéuticamente eficaz apropiado.

Parte experimental

- 30 Los espectros de RMN de ¹H se tienen que almacenar en disolución de CDCl₃ o DMSO-d₆ con un espectrómetro Varian Gemini de 200 MHz. Los desplazamientos químicos se definen como δ con CDCl₃ o DMSO-d₆ y D₂O como patrón interno.

- 35 Los análisis de HPLC/MS se almacenan con un instrumento Gilson utilizando una columna X-Terra RP18 (5 μm, 4,6x50 mm) acoplada a un detector UV (220 nm) y un espectrómetro de masas Finnigan Aqa (electropulverización, modo de ionización positivo). Condiciones utilizadas para los análisis: flujo: 1,2 ml/min; temperatura de la columna: 50°C; gradiente de elución A/B (eluyente A: ácido fórmico al 0,1% en agua; eluyente B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo; 5-95% de B de 0 a 8,0 minutos, 95% de B de 8,0 a 9,5 minutos.

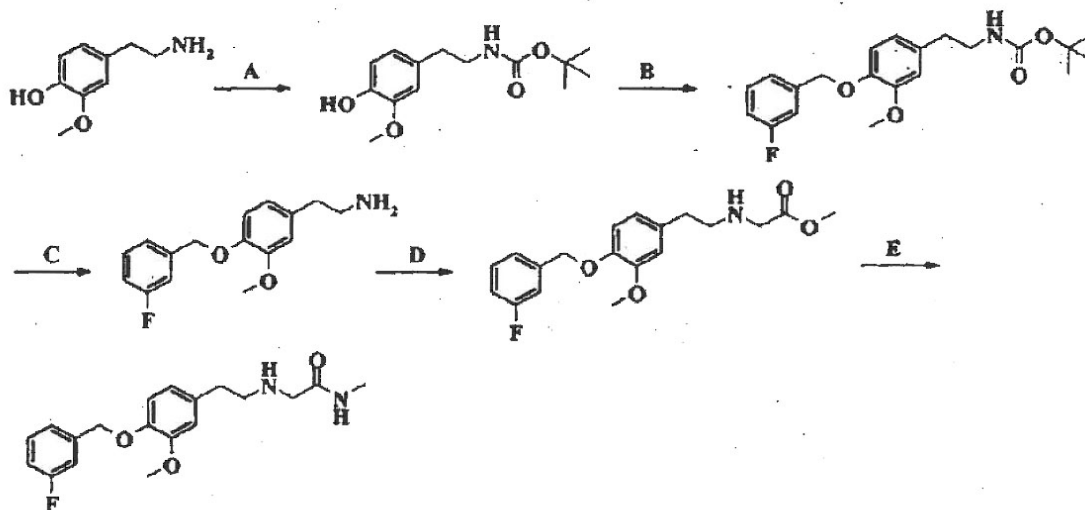
Para ilustrar mejor la invención se proporcionan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Hidrocloreto de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N-metil-acetamida;

- 40 El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 1.

Esquema 1



Etapa A Éster terc-butílico del ácido [2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico.

5 Se añadieron 54 g (0,24 moles) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ disueltos en 100 ml de dioxano a 0°C a una disolución que contenía 39 g (0,23 moles) de 2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etilamina en 230 ml de hidróxido de sodio 1 M y 390 ml de dioxano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el dioxano y se añadió KHSO_4 acuoso al residuo, hasta que se alcanzó un valor de pH de 6. La extracción con acetato de etilo proporcionó un aceite que se trituró con hexano. Se obtuvieron 54,7 g (rendimiento del 88%) de un sólido blanco.

RMN de ^1H CDCl_3 : 7,26 (s, 1H); 6,88-6,64 (m, 2H); 5,51 (s, 1H); 4,54 (a s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,41-3,27 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, $J=7,25$ Hz); 1,44 (s, 9H).

10 Etapa B Éster terc-butílico de ácido [2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-carbámico.

15 Se añadieron 34,6 g (0,23 moles) de 1-clorometil-3-fluoro-benceno en 50 ml de dimetilformamida seca a una suspensión de 55,9 g (0,209 moles) de éster terc-butílico de ácido [2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico, 43 g de K_2CO_3 y 3,4 g de yoduro de potasio en 400 ml de dimetilformamida seca. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se trituró el aceite bruto obtenido con dietil éter. Se filtró el sólido y se obtuvieron 58,2 g (rendimiento del 74%) del producto del título.

RMN de ^1H CDCl_3 : 7,40-6,60 (m, 7H); 5,10 (s, 2H); 4,50-4,60 (a s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,30-3,40 (m, 2H); 3,75 (t, 2H, $J=7,2$ Hz); 1,44 (s, 9H).

Etapa C Hidrocloruro de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina.

20 Se disolvieron 58,2 g (0,155 moles) de éster terc-butílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-carbámico en 300 ml de acetato de etilo. Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico 2 M anhidro en acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo y con dietil éter y se obtuvieron 44,2 g (rendimiento del 91%) de un sólido blanco.

25 RMN de ^1H D_2O : 7,31-7,17 (m, 1H); 7,11-6,80 (m, 5H); 6,69-6,61 (m, 1H); 5,02 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,05 (t, 2H, $J=6,85$ Hz); 2,74 (t, 2H, $J=6,85$ Hz);

Etapa D Hidrocloruro de éster metílico de ácido [2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-acético.

30 Se disolvieron 1 g (3,2 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina, 833 mg (6 mmoles) de K_2CO_3 , 50 mg de yoduro de potasio y 0,27 ml (2,9 mmoles) de éster metílico de ácido bromo-acético en 10 ml de dimetilformamida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente, se añadió agua al residuo y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 \rightarrow 100:2,5:0,25 v:v:v). Se disolvió el producto obtenido en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se trituró el residuo con dietil éter. Se obtuvieron 482 mg (rendimiento del 39%) del compuesto del título como un sólido pardo.

35 RMN de ^1H CDCl_3 : 7,39-7,28 (m, 2H); 7,22-6,92 (m, 2H); 7,04-6,92 (m, 1H); 6,86-6,74 (m, 3H); 5,10 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,87-3,80 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,41-3,19 (m, 4H).

Etapa E Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-acetamida.

Se disolvieron 900 mg (2,34 mmoles) de éster metílico del ácido [2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-acético en 10 ml de tolueno seco y se añadieron 5 ml (10 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano a 0°C, seguido por 5 ml (10 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en heptano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la disolución a 0 °C y se vertió en metanol. Se retiró el disolvente y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:4:0,4 v:v:v). Se disolvió el producto en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo y se filtró el sólido. Se aislaron 590 mg (rendimiento del 66%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

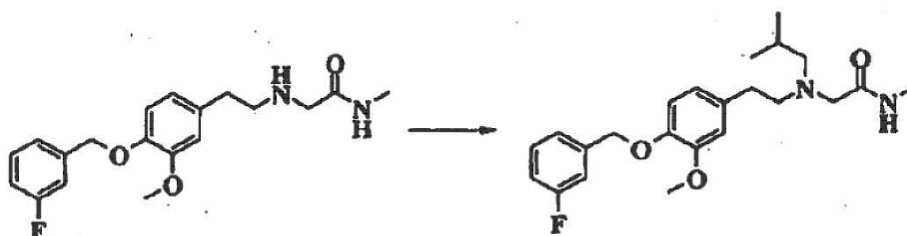
10 RMN de ¹H dimetilsulfóxido-d₆: 9,06 (m, 2H); 8,46 (a m, 1H); 7,49-6,67 (m, 7H); 5,07 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,73-3,63 (a m, 2H); 3,23-3,04 (m, 2H); 2,94-2,80 (a m, 2H); 2,65 (t, 3H, J=4,36 Hz);

LC-MS: MH⁺ = 347,4

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-*N*-metil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 2.

Esquema 2



15 Se disolvieron 90 mg de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-acetamida (0,235 mmoles) y 19 mg (0,263 mmoles) de 2-metil-propionaldehído en 6 ml de una mezcla de diclorometano/ácido acético (8:2, v:v) y 1,5 ml de metanol. Se añadieron 100 mg (0,425 mmoles) de cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (cargando: 4,25 mmol/g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la resina y se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2 v:v:v). Se disolvió el producto en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo, se retiró el disolvente y se trituró el residuo con dietil éter. Se aislaron 80 mg (rendimiento del 77%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

25 RMN de ¹H dimetilsulfóxido-d₆: 9,42 (a m, 1H); 8,73 (a m, 1H); 7,49-6,72 (m, 7H); 5,07 (s, 2H); 4,14-3,87 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,42-3,24 (m, 2H); 3,10-2,86 (m, 4H); 2,69-2,65 (m, 3H); 2,16-1,92 (m, 1H); 0,95 (d, 6H).

LC-MS: MH⁺ = 403

Ejemplos 3-6. Estos compuestos se prepararon de manera análoga según el procedimiento descrito en el Esquema 2.

30 Ejemplo 3: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]amino]-*N*-metil-acetamida.

LC-MS: MH⁺ = 431

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-[ciclopropilmetil]amino]-*N*-metil-acetamida.

LC-MS: MH⁺ = 401

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-[furan-2-ilmetil]amino]-*N*-metil-acetamida.

35 LC-MS: MH⁺ = 427

Ejemplo 6: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-[furan-3-ilmetil]amino]-*N*-metil-acetamida.

LC-MS: MH⁺ = 427

Ejemplo 7. Este compuesto se preparó de manera análoga, según el procedimiento descrito en el Esquema 2, pero no se salificó con ácido clorhídrico.

Ejemplo 7: 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 468$

- 5 Ejemplos 8-14. Estos compuestos se prepararon de manera análoga, según el procedimiento descrito en el Esquema 2 del Ejemplo 2 partiendo de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxifenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida en vez de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-acetamida.

Ejemplo 8: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-metilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 375$

- 10 Ejemplo 9: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 415$

Ejemplo 10: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isopropilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 403$

- 15 Ejemplo 11: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 451$

Ejemplo 12: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 389$

- 20 Ejemplo 13: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 441$

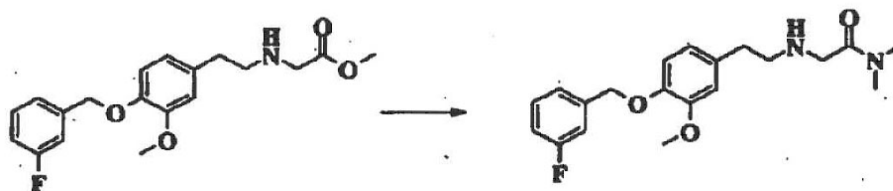
Ejemplo 14: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(piridin-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

LC-MS: $MH^+ = 452$

- 25 Ejemplo 15: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 3.

Esquema 3



- 30 Se disolvieron 100 mg (0,26 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-acético en 5 ml de tolueno seco. Se añadieron 0,4 ml (0,8 mmoles) de una disolución 2 M de disolución de dimetilamina en tetrahidrofurano a 0°C, seguido por 0,4 ml (0,8 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en heptano. Se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución a 0 °C y se vertió en metanol. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/ NH_3 100:5:0,5 v:v). Se disolvió el producto en acetato de etilo/ácido clorhídrico. Se retiró el disolvente y se trituró el residuo con dietil éter. Se aislaron 70 mg (rendimiento del 68%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

RMN de 1H $CDCl_3$: 9,56 (a s, 1H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,86 (m, 2H); 6,79-6,76 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 3,93 (amplio t, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,41-3,15 (m, 4H); 2,94 (s, 6H).

LC-MS: $MH^+ = 361$

Ejemplo 16: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona.

Este compuesto se preparó como se describe en el Esquema 3 usando pirrolidina en dimetilformamida en vez de *N,N*-dimetilamina, para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (rendimiento 48%).

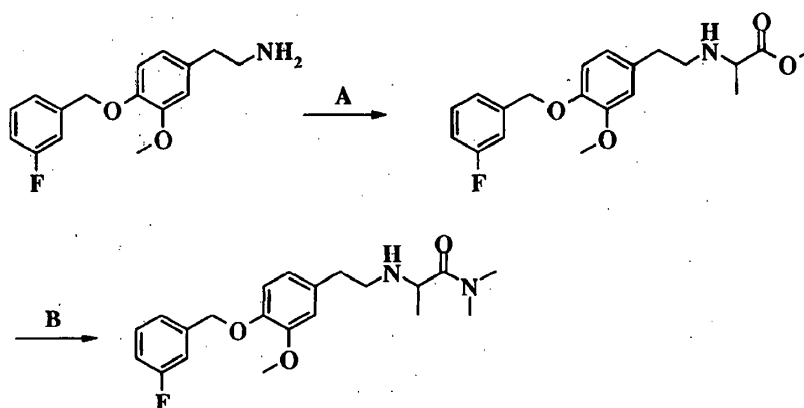
5 RMN de ^1H CDCl_3 : 9,57 (amplio s, 1H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,76 (m, 4H); 5,10 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,84 (amplio t, 2H); 3,50-3,14 (m, 8H); 2,07-1,80 (m, 4H).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 387$

Ejemplo 17: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-propionamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 4.

Esquema 4



10

Etapa A Hidrocloruro de éster metílico del ácido 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-propiónico.

Una disolución de 0,75 g (2,4 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina, 0,88 ml (5,05 mmoles) de di-isopropiletilamina y 0,294 ml (2,64 mmoles) de éster metílico del ácido 2-bromo-propiónico en 10 ml de tetrahidrofurano seco se mantuvo a 75 °C durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/ NH_3 100:0:0 \rightarrow 100:2:0,2 v:v:v). Se disolvió el producto en acetato de etilo/ácido clorhídrico. Se retiró el disolvente y se trituroó el residuo con dietil éter. Se obtuvieron 300 mg (rendimiento del 31%) de un sólido blanco.

15

20

RMN de ^1H D_2O : 7,35-7,18 (m, 1H); 7,16-6,80 (m, 5H); 6,75-6,62 (m, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,06-3,88 (m, 1H); 3,77-3,64 (m, 6H); 3,18 (a t, 2H), 2,83 (a t, 2H); 1,43-1,34 (m, 3H).

Etapa B Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-propionamida.

Se disolvieron 125 mg (0,31 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-propiónico en 5 ml de tolueno seco. Se añadieron 0,785 ml (1,57 mmoles) de una disolución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano a 0 °C, seguido por 0,47 ml (0,94 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en heptano. Se agitó la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución a 0 °C y se vertió en metanol. Se retiró el disolvente y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/ NH_3 100:5:0,5). Se disolvió el producto en acetato de etilo/ácido clorhídrico. Se retiró el disolvente y se filtró el sólido. Se aislaron 94 mg (rendimiento del 74%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

25

30

RMN de ^1H CDCl_3 : 8,01 (a s, 1H); 7,38-7,09 (m, 3H); 7,03-6,72 (m, 4H); 5,08 (s, 2H); 4,49-4,30 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,42-3,07 (m, 4H); 2,98 (t, 6H, $J=7,51$ Hz); 1,69-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 18: (*S*)-2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-4-metil-valeramida.

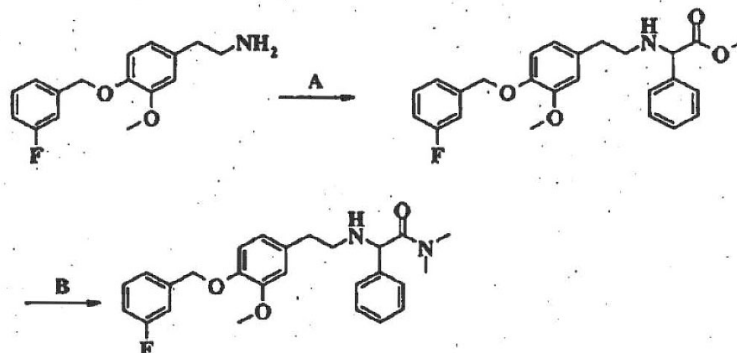
LC-MS: $\text{MH}^+ = 403$

Este compuesto se preparó de manera análoga, según el procedimiento descrito en el Esquema 4.

Ejemplo 19: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-N,N-dimetil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 5.

Esquema 5



Etapa A Éster metílico del ácido 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-acético.

- 5 Una disolución de 0,75 g (2,4 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina, 0,88 ml (5,05 mmoles) de di-isopropiletilamina y 0,416 ml (2,64 mmoles) de éster metílico del ácido 2-bromo-2-fenil-acético en 10 ml de tetrahidrofurano seco se mantuvo a 75°C durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2 v:v:v). Se obtuvieron 600 mg (rendimiento del 50%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

10 RMN de ¹H D₂O: 7,45-7,16 (m, 6H); 7,10-6,84 (m, 3H); 6,81-6,70 (m, 2H); 6,57 (dd, 1H, J=8,37 y 2,16 Hz); 4,99 (s, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,63 (t, 6H, J=2,38 Hz); 3,13-2,68 (m, 4H).

Etapa B 2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-2-fenil-acetamida.

- 15 Este compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el Esquema 6, etapa B, usando 115 mg de éster metílico del ácido 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-2-fenil-acético (0,27 mmoles), 1,06 ml (2,1 mmoles) de una disolución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano y 0,53 ml (1,06 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en heptano. Se aislaron 66 mg (rendimiento del 52%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 20 RMN de ¹H CDCl₃: 8,52 (a s, 1H); 7,47-7,10 (m, 9H); 7,03-6,92 (m, 2H); 6,81-6,62 (m, 3H); 5,42 (a s, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,24-2,99 (m, 4H); 2,91 (d, 6H).

Ejemplos 20-21. Estos compuestos se prepararon según el procedimiento descrito en el Esquema 5 usando la amina relevante en la etapa B.

Ejemplo 20: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona. (rendimiento 51%).

- 25 RMN de ¹H CDCl₃: 8,59 (a s, 1H); 7,48-7,26 (m, 6H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,92 (m, 2H); 6,79-6,63 (m, 3H); 5,50 (a s, 1H); 5,09 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,76-3,33 (m, 6H); 3,23-2,91 (m, 6H).

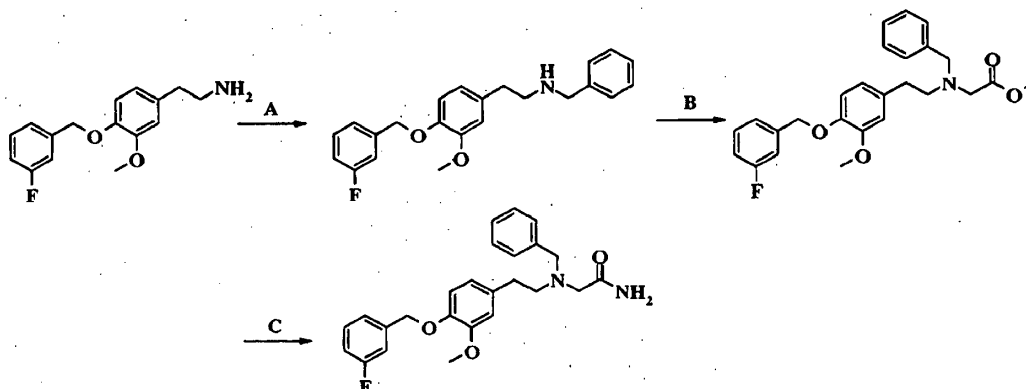
Ejemplo 21: Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-fenil-etanona.

LC-MS: MH⁺ = 463

Ejemplo 22: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-acetamida.

- 30 El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 6.

Esquema 6



Etapa A 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamina.

5 Una mezcla de 4,4 g (16 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina, 1,72 g (16 mmoles) de benzaldehído, 100 ml de etanol y 30 g de tamices moleculares de 4 Å, se calentó para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 50 mg de PtO₂ y se hidrogenó la mezcla a 103 kPa (15 psi) durante 5 horas. Se eliminó por filtración el catalizador y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto de reacción por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/NH₃ 85:15:1,5 v:v:v) y se aislaron 2,72 g (rendimiento del 46%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

10 RMN de ¹H CDCl₃: 10,12 (a s, 1H); 7,60-7,26 (m, 8H); 7,19-7,09 (m, 2H); 7,03-6,91 (m, 1H); 6,77-6,59 (m, 3H); 5,08 (s, 2H); 4,01 (amplio t, 2H); 3,18-2,88 (m, 4H).

Etapa B Éster metílico del ácido 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-acético.

15 Se disolvieron 1,7 g (4,65 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamina, 1,74 ml (10 mmoles) de di-isopropiletilamina y 0,5 ml (5,11 mmoles) de éster metílico del ácido 2-bromo-acético en 20 ml de acetonitrilo y se agitó la reacción a 70°C durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de hexano/acetato de etilo 100:0 → 80:20 v:v) y se aislaron 1,94 g (rendimiento del 95%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

20 RMN de ¹H CDCl₃: 7,72-7,65 (m, 2H); 7,47-7,28 (m, 5H); 7,21-7,10 (m, 2H); 7,04-6,93 (m, 1H); 6,85-6,67 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 4,68-4,30 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,68-3,15 (m, 6H).

Etapa C Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-acetamida.

25 Se disolvieron 80 mg (0,18 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-acético en 3 ml de dioxano y 2 ml de NH₃ 30%. Se calentó la disolución con microondas a 100 °C durante 8 horas. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo de reacción bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 95:5:0,5 v:v:v). Se disolvió el producto en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se trituro el residuo con dietil éter. Se aislaron 30 mg (rendimiento del 36%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

30 RMN de ¹H dimetilsulfóxido-d₆: 10,00 (a s, 1H); 7,95, 7,69 (2 a s, 2H); 7,63-6,67 (m, 12H); 5,06 (s, 2H); 4,42 (a s, 2H); 3,86 (a s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,38-3,12 (a s, 2H); 3,10-2,87 (a s, 2H).

LC-MS: MH⁺ = 423

Ejemplos 23-29. Estos compuestos se prepararon según el procedimiento descrito en la etapa C del Esquema 6, usando la amina relevante.

Ejemplo 23: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-etil-acetamida.

35 LC-MS: MH⁺ = 451

Ejemplo 24: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-isopropil-acetamida.

LC-MS: MH⁺ = 465

Ejemplo 25: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-etil-*N*-metil-acetamida.

LC-MS: MH^+ = 465

Ejemplo 26: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona.

LC-MS: MH^+ = 477

5 Ejemplo 27: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida.

LC-MS: MH^+ = 494

Ejemplo 28: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida.

10 LC-MS: MH^+ = 494

Ejemplo 29: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida.

LC-MS: MH^+ = 534

Ejemplo 30: 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-metil-acetamida.

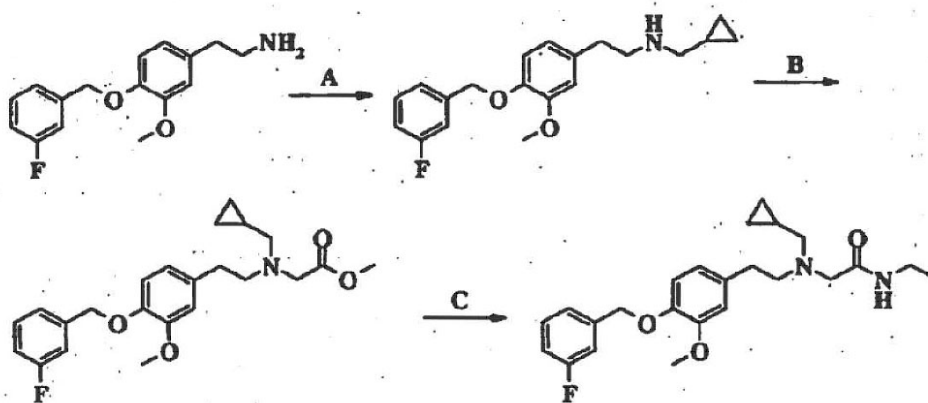
15 Este compuesto se preparó de manera análoga, según el procedimiento descrito en la etapa C del Esquema 6, usando la amina relevante, pero no se salificó con ácido clorhídrico.

LC-MS: MH^+ = 437,4

Ejemplo 31: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-etil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 7.

Esquema 7



20

Etapa A [2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amina.

Una suspensión de 0,66 g (2,1 mmoles) de 2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamina, 0,151 g (2,1 mmoles) de ciclopropanocarbaldéido, 0,3 ml de trietilamina y 3 g de tamices moleculares en 6 ml de etanol se agitó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadieron en pequeñas porciones 0,2 g (5 mmoles) de NaBH₄. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 3 ml de cloruro de amonio acuoso, se retiró el disolvente a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se purificó el residuo bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 95:5:0,5 v:v:v) para proporcionar 0,3 g del compuesto deseado como un aceite (rendimiento del 43%).

25

RMN de ¹H CDCl₃: 9,80 (a m, 2H); 7,37-6,67 (m, 7H); 5,09 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,22 (a s, 4H); 2,92-2,80 (m, 2H); 0,93-0,78 (m, 1H); 0,75-0,63 (m, 2H); 0,49-0,38 (m, 2H).

30

Etapa B Éster metílico del ácido 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil](ciclopropilmetil)-amino]-acético.

Se disolvieron 0,271 g (0,82 mmoles) de [2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil](ciclopropilmetil)amina, 0,140 ml (1 mmol) de trietilamina y 0,155 g (0,89 mmoles) de éster metílico del ácido 2-bromo-acético en 5 ml de acetonitrilo y se llevó a cabo la reacción a 70°C durante la noche. Se retiró el disolvente a vacío, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de hexano/acetato de etilo 100:0 → 80:20 v:v) y se aislaron 0,32 g (rendimiento del 97%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN de ^1H CDCl_3 : 7,38-7,28 (m, 1H); 7,22-7,10 (m, 2H); 7,04-6,91 (m, 1H); 6,80-6,62 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,59-3,50 (m, 2H); 3,00-2,53 (m, 6H); 0,96-0,78 (m, 1H); 0,58-0,46 (m, 2H); 0,18-0,07 (amplio c, 2H).

Etapa C 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil](ciclopropilmetil)amino]-N-etil-acetamida.

Se disolvieron 105 mg (0,26 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil](ciclopropilmetil)amino]-acético en 5 ml de tolueno seco. Se añadieron 0,5 ml de una disolución 2 M (1 mmol) de etilamina en tetrahidrofurano a 0°C, seguido por 0,4 ml (0,8 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en heptano. Se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución a 0°C y se vertió en metanol. Se retiró el disolvente y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (gradiente de acetato de etilo/hexano 0:100 → 85:15 v:v) para obtener 52 mg (rendimiento del 48%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

LC-MS: $\text{MH}^+ = 415$

RMN de ^1H CDCl_3 : 8,85 (a s, 1H); 7,39-6,64 (m, 7H); 5,09 (s, 2H); 4,19 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,61-3,42 (m, 2H); 3,42-3,09 (m, 6H); 1,36-1,17 (m, 1H); 1,22 (t, 3H, $J=7,3$ Hz); 0,81-0,65 (m, 2H); 0,53-0,41 (m, 2H).

Ejemplo 32: Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil](ciclopropilmetil)amino]-N-isopropil-acetamida.

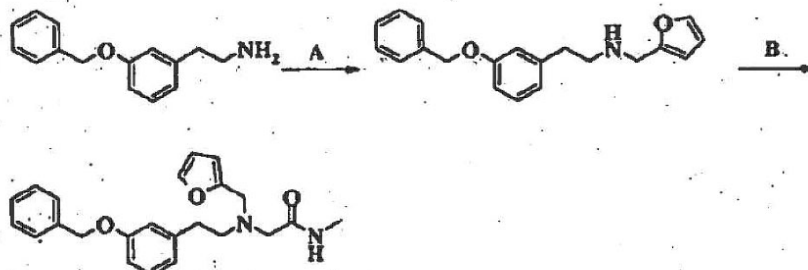
Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en la presente memoria anteriormente usando isopropilamina en vez de etilamina. Se aislaron 63 mg del compuesto deseado (rendimiento del 52%) como un sólido higroscópico.

LC-MS: $\text{MH}^+ = 429$

Ejemplo 33: Hidrocloruro de 2-[[2-(3-benciloxi-fenil)-etil](furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa A [2-(3-Benciloxi-fenil)-etil](furan-2-ilmetil)amina.

Se mantuvo una suspensión de 30,2 g (133 mmoles) de 2-(3-benciloxi-fenil)-etilamina, 11,0 ml (133 mmoles) de furan-2-carboxaldehído y 60 g de tamices moleculares de 4 Å en 300 ml de etanol hirviendo a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadieron en pequeñas porciones 10,8 g (286 mmoles) de NaBH_4 . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 60 ml de cloruro de amonio acuoso, se retiró el disolvente a vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/ NH_3 100:1:0,1 v:v:v) y se aislaron 22,4 g (rendimiento del 55%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN de ^1H CDCl_3 : 10,1 (s, 1H); 7,4-6,3 (m, 12H); 5 (s, 2H); 4,2 (t, 2H, $J=4,9$ Hz); 3,2-3,0 (m, 4H).

Etapa B Hidrocloruro de 2-[[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida.

- 5 Una disolución de 3,0 g (9,8 mmoles) de [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amina, 15,0 g (10,7 mmoles) de 2-cloro-*N*-metil-acetamida y 1,87 ml (10,7 mmoles) de di-isopropiletilamina en 50 ml de acetonitrilo se agitó a reflujo durante 24 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano 1:1 v:v). Se disolvió el producto aislado en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo. Se retiró el disolvente a vacío y se trituró el residuo con dietil éter. Se aislaron 2,66 g (rendimiento del 65%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

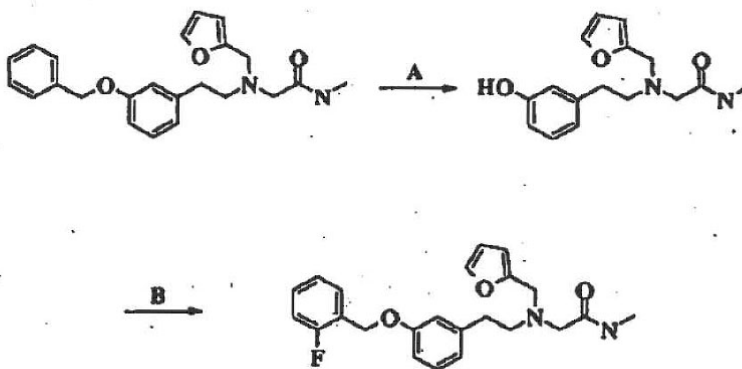
RMN de ^1H CDCl_3 : 8,8 (a, 1H); 7,5-7,2 (m, 7H); 6,9 -6,8 (m; 4H); 6,5 (m, 1H), 5,0 (s, 2H); 4,5-4,3 (m, 2H); 4,0-3,8 (m, 2H); 3,2 (m, 4H); 3-2,8 (m, 3H).

- 10 LC-MS: $\text{MH}^+ = 379$

Ejemplo 34: Hidrocloruro de 2-[[2-[3-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 9.

Esquema 9



Etapa A 2-[[2-(3-Hidroxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida.

- 15 Se añadieron 400 mg de Pd/C (10%) a una disolución de 4,12 g (10,9 mmoles) de hidrocloruro de 2-[[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida en 100 ml de metanol. La hidrogenación se llevó a cabo a 207 kPa (30 psi) durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador por filtración, se retiró el disolvente y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano 1:1 + trietilamina). Se aislaron 2,1 g (rendimiento del 67%) del compuesto del título como un sólido blanco.
- 20 RMN de ^1H CDCl_3 : 7,37 (d, 1H, $J=2,1$); 7,20 (t, 1H, $J=7,2$); 6,75-6,67 (m, 4H); 6,33-6,31 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 5,72 (a, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,14 (s, 2H); 2,74 (m, 4H); 2,56 (d, 3H, $J=4,1$).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 289$

Etapa B Hidrocloruro de 2-[[2-[3-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida

- 25 Se calentó una disolución de 60 mg (0,21 mmoles) de 2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)-amino]-*N*-metil-acetamida, 36 mg (0,25 mmoles) de 1-clorometil-2-fluoro-benceno, 44 mg de K_2CO_3 (0,32 mmoles) y 3 mg de yoduro de potasio en 4 ml de dimetilformamida para hacerla hervir a reflujo durante la noche. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa. Se disolvió el producto aislado en acetato de etilo/ácido clorhídrico. Se retiró el disolvente a vacío y se trituró el residuo con dietil éter. Se aislaron 65 mg (rendimiento del 72%) del compuesto del título como un sólido blanco.
- 30 RMN de ^1H CDCl_3 : 12,67 (a, 1H); 8,79 (m, 1H); 7,55-7,05 (m, 5H); 6,88 (m, 4H); 6,49 (m, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,45 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 3,24 (m, 4H); 2,88 (d, 3H, $J=4,56$ Hz).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 397,3$

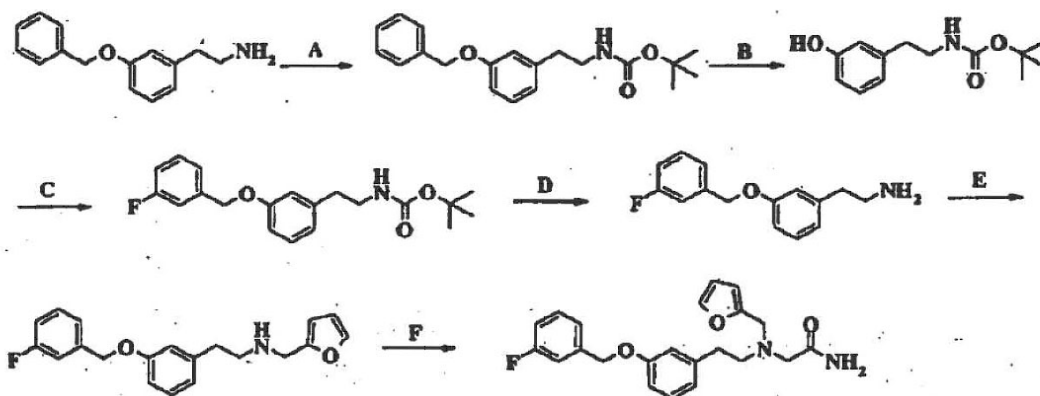
Ejemplo 35. Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Esquema 9 usando los reactivos relevantes.

Ejemplo 35: Hidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida

Ejemplo 36: 2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acetamida

5 El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 10.

Esquema 10



Etapa A Éster terc-butílico del ácido [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-carbámico.

10 Se añadieron 4,8 g de (Boc)₂O (22 mmoles) en 10 ml de diclorometano a una suspensión de 5,27 g de 2-(3-benciloxi-fenil)-etilamina·HCl (20 mmoles) en 20 ml de diclorometano y 2,78 ml de trietilamina (20 mmoles). Se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente, se añadió una disolución acuosa que contenía ácido cítrico al 5% al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se aisló el producto del título como un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo. RMN de ¹H CDCl₃: 7,45-6,78 (m, 9H); 5,05 (s, 2H); 4,54 (a s, 1H); 3,48-3,28 (m, 2H); 2,77 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

Etapa A Éster terc-butílico del ácido [2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico.

15 Se añadió 1 g de Pd/C 10% a una disolución de 13 g (0,039 moles) de éster terc-butílico de ácido [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-carbámico en 100 ml de etanol. Se hidrogenó la mezcla a 276 kPa (40 psi) durante la noche. Se eliminó por filtración el catalizador y se lavó con etanol. Se retiró el disolvente a vacío y se obtuvieron 9,4 g del compuesto del título como un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H CDCl₃: 7,22-7,12 (m, 1H); 6,78-6,66 (m, 3H); 4,56 (a s, 1H); 3,42-3,30 (m, 2H); 2,74 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

20 Etapa C Éster terc-butílico del ácido [2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-carbámico.

25 Se añadieron 2,87 g (19,8 mmoles) de 1-clorometil-3-fluorobenceno en 5 ml de dimetilformamida seca a una suspensión de 4,66 g (19,6 mmoles) de éster terc-butílico de ácido [2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico, 4 g de K₂CO₃ y 0,3 g de yoduro de potasio en 50 ml de dimetilformamida seca. Se agitó primero la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó hasta 50°C durante 6 horas. Después de evaporación del disolvente, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se obtuvieron 7 g de aceite bruto. La purificación por cromatografía por desorción súbita usando una mezcla de acetato de etilo/hexano (gradiente de 1:9 → 2:8) proporcionó 5,9 g (rendimiento del 86%) del producto del título como un aceite incoloro.

RMN de ¹H CDCl₃: 7,40-6,68 (m, 8H); 5,05 (s, 2H); 4,53 (a s, 1H); 3,44-3,30 (m, 2H); 2,77 (t, 2H); 1,44 (s, 9H).

Etapa D 2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etilamina.

30 Una disolución de 10,36 g (30 mmoles) de éster terc-butílico de ácido [2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-carbámico en 100 ml de diclorometano y 15 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente, se añadió una disolución de K₂CO₃ al 5% en agua y se extrajo el producto con acetato de etilo para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo como un aceite pegajoso.

RMN de ¹H dimetilsulfóxido-d₆: 8,04 (a s, 3H); 7,49-6,72 (m, 8H); 5,09 (s, 2H); 3,08-2,75 (m, 4H).

35

Etapa E [2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina.

Se añadieron 1,44 g (15 mmoles) de furan-2-carboxaldehído y 7,5 g de tamices moleculares de 3 Å a una disolución de 2,45 g (10 mmoles) de 2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etilamina en 50 ml de etanol seco. Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas. Se separaron por filtración los tamices moleculares y se enfrió la disolución a 5°C. Se añadieron 0,57 g (15 mmoles) de NaBH₄ en N₂ y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente, se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/NH₃ 100:0:0 → 100:2:0,2, v:v:v). Se obtuvieron 2,2 g (rendimiento del 68%) de un aceite.

RMN de ¹H CDCl₃: 7,44-6,12 (m, 11H); 5,04 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 2,96-2,73 (m, 4H).

10 Etapa F 2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acetamida.

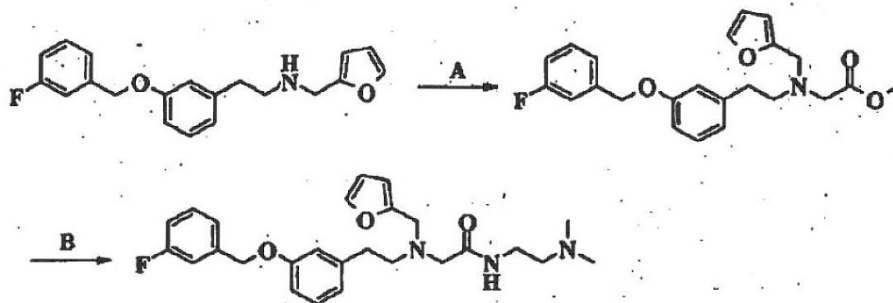
Una disolución de 1,8 g (5,53 mmoles) de [2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina, 0,57 g (6,08 mmoles) de 2-cloro-acetamida y 0,92 ml (6,62 mmoles) de trietilamina en 5 ml de dimetilformamida seca se calentó a 120 °C durante 2 horas con microondas. Se retiró el disolvente a vacío, se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol 95:5 v:v). Se obtuvieron 2,1 g (rendimiento del 99%) de un aceite amarillo.

RMN de ¹H DMSO-d⁶: 7,84-6,48 (m, 11H); 5,08 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,33-2,87 (m, 4H).

Ejemplo 37: Hidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 11.

Esquema 11



20

Etapa A Éster metílico del ácido 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)-amino]-acético.

Se añadieron 0,46 g (3,05 mmoles) de éster metílico del ácido 2-bromo-acético a una disolución de 0,9 g (2,76 mmoles) de [2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amina y 0,39 g (3,05 mmoles) de di-isopropiletilamina en 15 ml de acetonitrilo. Se retiró el disolvente, se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con acetato de etilo. La purificación por cromatografía por desorción súbita (gradiente de acetato de etilo/hexano 1:9 → 2:8 v:v) proporcionó 0,9 g (rendimiento del 82%) de un aceite claro.

RMN de ¹H CDCl₃: 7,40-7,11 (m, 5H); 7,06-6,94 (m, 1H); 6,83-6,74 (m, 3H); 6,33-6,29 (m, 1H); 6,20 (d, 1H, J=3,34 Hz); 5,04 (s, 2H); 3,90 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 2,92-2,72 (m, 4H).

30 Etapa B Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida.

Se disolvieron 100 mg (0,25 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)-amino]-acético en 5 ml de tolueno seco. Se añadieron 66 mg (0,75 mmoles) de N,N-dimetil-etano-1,2-diamina a 0°C seguido por 0,4 ml (0,8 mmoles) de trietilaluminio 2 M en heptano. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche. Se enfrió la disolución a 0°C y se vertió en metanol. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/NH₃ 100:2:0,2, v:v:v). Se disolvió el producto en acetato de etilo/ácido clorhídrico y se filtró el sólido obtenido. Se aislaron 80 mg (rendimiento del 65%) del compuesto del título como sólido higroscópico.

RMN de ¹H D₂O: 7,48-6,29 (m, 11H); 4,95 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,88 (s, 2H); 3,48-3,34 (m, 2H); 3,32-3,17 (m, 2H); 3,15-3,04 (m, 4H); 2,97-2,77 (m, 2H); 2,72 (s, 6H).

40

Ejemplo 38: Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida.

Se calentaron 100 mg (0,25 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-acético y 1 ml de 2-metil-propano-1,2-diamina a 120°C durante 3 horas con microondas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol 95:5 v:v). Se disolvió el producto en acetato de etilo/ácido clorhídrico, se retiró el disolvente y se trituro la sal resultante con dietil éter. Se aislaron 95 mg (rendimiento del 72%) del compuesto del título como un sólido higroscópico.

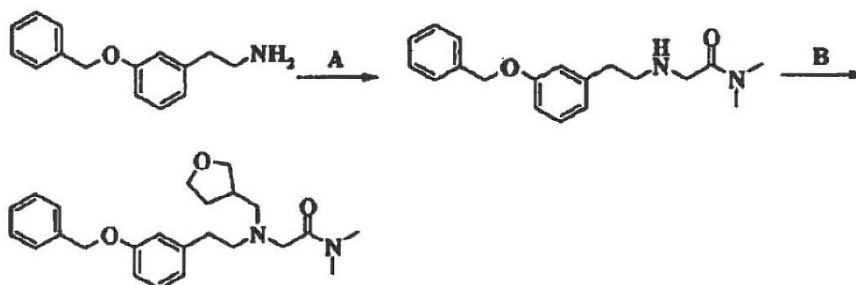
RMN de ^1H CDCl_3 : 10,95 (a s, 1H); 9,13 (a s, 1H); 8,46 (a s, 3H); 7,47-6,32 (m, 11H); 4,99 (s, 2H); 4,89-4,45 (m, 2H); 4,45-4,09 (a s, 2H); 3,87-3,00 (m, 6H); 1,52 (s, 6H).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 454$

Ejemplo 39: Hidrocloruro de 2-[[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 12.

Esquema 12



15 Etapa A 2-[2-(3-Benciloxi-fenil)-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

Una mezcla de 4,32 g (19 mmoles) de 2-(3-benciloxi-fenil)-etilamina, 7,9 ml (57 mmoles) de trietilamina, 1,95 ml (19 mmoles) de 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida y 332 mg (2 mmoles) de yoduro de potasio en 110 ml de dimetilformamida seca se calentó a 80°C durante 3 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía por desorción súbita (diclorometano/metanol/ NH_3 100:3:0,5, v:v:v). Se aislaron 3 g (rendimiento del 51%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS: $\text{MH}^+ = 313$

Etapa B Hidrocloruro de 2-[[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

Se añadieron 1,06 g (22 mmoles) de NaBH_4 en pequeñas porciones a una mezcla 2,9 g (9,3 mmoles) de 2-[2-(3-benciloxi-fenil)-etilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida, 1,28 ml (14,1 mmoles) de tetrahidrofuran-3-carbaldehído y 4 g de tamices moleculares de 4 Å en 130 ml de 1,2-dicloroetano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso, se retiró el disolvente a vacío, se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de K_2CO_3 . Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el producto en ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo. Se retiró el disolvente y se trituro el producto con dietil éter. Se aislaron 3,2 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN de ^1H CDCl_3 : 7,45-7,32 (m, 5H); 7,23-7,19 (m, 1H); 6,89-6,85 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 4,14-2,98 (m, 14H); 2,92 y 2,86 (2s, 6H); 2,82-2,71 (m, 1H).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 397$

Ejemplo 40: Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida.

El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 13.

Esquema 13



Una disolución de 2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida (1,0 g 3,3 mmoles), 1-bromobutano (0,43 ml, 4 mmoles), carbonato de potasio (680 mg, 5 mmoles), yoduro de potasio (50 mg, 0,3 mmoles), en DMF (30 ml) se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 16 h. Después de filtración sobre almohadilla de celite, se evaporó la disolución del disolvente y se purificó el aceite bruto obtenido por HPLC preparativa. Se preparó la sal de hidrocloruro por adición de HCl 1 N en AcOEt a la amina libre disuelta en etil éter. Después de filtración, se obtuvieron 690 mg (rendimiento del 50%) del compuesto del título como un sólido blanco de pureza del 99%.

RMN de ^1H (CDCl_3) 12,54 (señal amplia, 1H); 7,25-6,73 (m, 4H); 4,28-3,16 (m, 12H); 3,93 (t, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,85-2,67 (m, 1H); 2,36-1,86 (m, 2H); 1,83-1,66 (m, 2H); 1,58-1,38 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J=8,3$ Hz)

LC-MS: $\text{MH}^+ = 363,43$

Ejemplo 40 bis: 2-[[2-(3-Butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetilacetamida enantiómeros (R) y (S).

La mezcla racémica de hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida obtenida según el Ejemplo 40 se separó usando la columna quiral CHIRALPAC® AD 20 μm - 250 x 21 mm, fase móvil metanol/dietilamina 100/0,1 (v/v), caudal 20 ml/min detección UV 275 nm, temperatura 25°C.

El tiempo de retención del primer y el segundo enantiómero eluido, obtenido como una base amarillenta de tipo miel, fue 5,2 min y 6,7 min, respectivamente. La $[\alpha]_D$ del primer enantiómero eluido es -10° , $c = 0,1$, MeOH (20°C) y la $[\alpha]_D$ del segundo enantiómero eluido es: $+10^\circ$, $c = 0,1$, MeOH (20°C).

El exceso enantiomérico de ambos fue $>99,5\%$.

Ejemplo 41: Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida.

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el Esquema 13 partiendo de 2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida preparada como se describió en el Ejemplo 34.

LC-MS: $\text{MH}^+ = 345$

Ejemplo 42: Ensayo de influjo de los canales de calcio de tipo N.

Las células de neuroblastoma humano IMR32 expresan constitutivamente canales de tipo tanto L como N. En condiciones de diferenciación, las células IMR32 se expresan preferentemente en los canales de calcio de tipo N de la superficie de la membrana. Los canales de calcio de tipo L restantes se bloquearon usando el bloqueante de tipo L selectivo nifedipina. En estas condiciones experimentales sólo se pueden detectar los canales de tipo N. Las células IMR32 se diferenciaron usando dibutiril-cAMP 1 mM y bromodesoxiuridina 2,5 μM durante 8 días (4 veces) en matraz de 225 cm^2 , después se desprendieron, se sembraron a 200.000 células/pozo en 96 placas recubiertas de poli-L-lisina y se incubaron además durante 18-24 h en presencia de tampón de diferenciación antes de su uso.

El Ensayo del Estuche de Ca^{2+} (Dispositivos Moleculares), basado en un indicador de calcio fluorescente y capaz de detectar el influjo de calcio determinado por condiciones de despolarización, se usó para el ensayo. Se incubaron las células diferenciadas con colorante cargando durante 30 min a 37 °C después, nifedipina sola (1 μM) o en presencia de ω -conotoxina (como patrón de referencia) o se añadieron compuestos de ensayo durante 15 minutos más.

Se midió la fluorescencia (longitud de onda de excitación: 485 nm, emisión: 535 nm) antes y después (30-40 s) de la inyección automática de disolución despolarizante de KCl 100 mM usando un lector de placas Victor (Perkin Elmer).

Se calcularon las curvas de inhibición a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado y se determinó el IC_{50} usando un análisis de regresión lineal.

Los compuestos de la presente invención inhiben los canales de calcio de tipo N con valores de IC₅₀ farmacológicamente significativos.

Los resultados obtenidos con algunos compuestos, que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparado con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 1.

5 Tabla 1

COMPUESTO	IC ₅₀ [μM]
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,6
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	2,1
Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	6,0
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	4,8
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	2,2
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,6
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,9
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,9
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N,N-dimetil-acetamida	1,1
(S)-(+)-2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	23

Los datos expresados como valores de IC₅₀ en concentración μM demuestran que los compuestos de la invención son altamente potentes como inhibidores de canales de calcio de tipo N.

Ejemplo 43: Ensayo de influjo de los canales de calcio de tipo L.

- 10 La estirpe celular de tumor de la pituitaria de ratón AtT20/D16v-F2 expresa preferentemente canales de calcio de tipo L. Los canales de calcio de tipo N restantes se bloquearon usando el bloqueante de tipo N selectivo ω-conotoxina. En estas condiciones experimentales sólo se pueden detectar los canales de tipo L.

Se cultivaron células AtT20 en DMEM con 10% de FBS, glutamina 4 mM. Se sembraron las células a 200.000 células/pozo en 96 placas recubiertas de poli-L-lisina y se incubaron además durante 18-24 h, antes de su uso.

- 15 El Ensayo del Estuche de Ca⁺⁺ (Dispositivos Moleculares), que se basa en un indicador de calcio fluorescente para detectar el influjo de calcio determinado por condiciones de despolarización, se usó para el ensayo.

Se incubaron las células con la carga de colorante de calcio durante 30 min a 37°C. Después, se añadió ω-conotoxina sola (1 μM) o en presencia de nifedipina (como patrón de referencia) o compuesto de ensayo durante 15 min más.

- 20 Se midió la fluorescencia (longitud de onda de excitación: 485 emisión: 535 nm) antes y después de (30-40 s) la inyección automática de disolución despolarizante de KCl 100 mM usando un lector de placas Victor (Perkin Elmer).

Se calcularon las curvas de inhibición a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado y se determinó el IC₅₀ usando un análisis de regresión lineal.

- 25 Los resultados, obtenidos con algunos compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparado con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

COMPUESTO	IC ₅₀ [μM]
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,9
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	3,8
Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	7,1
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	3,1
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	1,6
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	2,4
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	1,2
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-etil-acetamida	1,8
(S)-2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N-metil-4-metil-valeramida	1,0
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(furan-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida	1,7
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	3,4
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N,N-dimetil-acetamida	4,6
(S)-(+)-2-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	26

Los datos expresados como valores de IC₅₀ en concentración μM demuestran que los compuestos de la invención interfieren significativamente con los canales de calcio de tipo L.

5 Ejemplo 44: Ensayo de influjo de los canales de sodio de TTXs.

La estirpe celular procedente de ganglio de la raíz dorsal de rata ND7/23 expresa de manera endógena una población mixta de canales de sodio de TTXs (tal como Nav1.3 Nav1.2, Nav1.1, Nav1.6). Estas células carecen de canales de sodio de TTXr como se muestra por la ausencia de sus respectivas transcripciones.

10 Se cultivaron células ND7/23 en DMEM enriquecido con FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM. Se sembraron las células a 50.000 células/pozo en 96 placas recubiertas de poli-L-lisina y se incubaron además durante 18-24 h antes de su uso.

El Ensayo de Estuche Potencial de Membrana (Dispositivos Moleculares), basado en un colorante fluorescente cargado negativamente capaz de controlar cambios en el potencial de membrana ocasionados por el influjo de sodio debido a la apertura de los canales, se usó para el ensayo.

15 Se incubaron las células con la carga de colorante durante 30 minutos a 25°C. Después, se añadió 100 nM de la toxina *Anemonia sulcata* (usada como potenciador de la respuesta del abridor del canal) sola o en presencia de TTX (como patrón de referencia) o compuesto de ensayo durante 15 minutos más.

20 Se midió la fluorescencia (longitud de onda de excitación: 530 nm, emisión: 565 nm) antes y después de (40-45 s) la inyección automática del abridor del canal de sodio veratridina (100 μM) usando un lector de placas Victor (Perkin Elmer).

Se calcularon las curvas de inhibición a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado y se determinó el IC₅₀ usando un análisis de regresión lineal.

Los compuestos de la presente invención inhiben los canales de sodio de TTXs con valores de IC₅₀ farmacológicamente significativos.

- 5 Los resultados, obtenidos con algunos compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparado con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 3.

Tabla 3

COMPUESTO	IC ₅₀ [μM]
Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	2,1
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-etil-acetamida	1,2
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	3,5
2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida	2,9
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	2,0
(S)-(+)-2-[4-(2-fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	9,5

Ejemplo 45: Estudios de la técnica de patch clamp de inhibición de las corrientes de calcio.

10 Células y métodos:

Se estudió la inhibición funcional de las corrientes de Ca de tipo N usando métodos de patch clamp de células completas (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. (1.981) 391: 85-100) en células HEK293 que expresan canales de tipo N humanos recombinantes, obtenidos después de transfección transitoria de subunidades h α1B (hCav2.2) + β1b + α2δ-1.

- 15 Se registraron corrientes de membrana y se filtraron a 5 kHz con un amplificador Axon Axopatch 200B y se digitalizaron con un Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA). La técnica de patch clamp de los potenciales de membrana y la adquisición de datos se controlaron on line con software Axon pClamp8. Los electrodos de medición y de referencia fueron electrodos de AgCl-Ag. Las células presentaron resistencias al cierre iniciales de >1 GΩ y resistencias al acceso de 4,2 ± 0,2 MΩ. Las células se superfusionaron de manera continua con disoluciones extracelulares usando un Biologic RSC-200.

Para corrientes de calcio registrando la disolución del baño de control contenían (mM): Cloruro de colina (70), MgCl₂ (1), BaCl₂ (20), TEA·Cl (50), Hepes (10), Glucosa (10). La disolución de pipeta interna constaba de (mM): CsCl (140), EGTA (10), MgCl₂ (2), Hepes (10), MgATP (1), GTP Tris (0,3).

- 25 Los compuestos se disolvieron como disoluciones patrón 20 mM en DMSO y se diluyeron después a la concentración final en las disoluciones externas.

Protocolos de voltaje y análisis de datos:

Se usó un protocolo de dos etapas para determinar la dependencia del voltaje del bloque:

- 30 Se activó corriente de tipo N por un pulso de paso de 600 ms a +10 mV (pulso de ensayo) a partir de un potencial de preacondicionamiento de 5.000 ms de -110 mV (condición de reposo) o -50/-55 mV (condición inactivada de estado estacionario semimáxima), respectivamente.

- 35 La amplitud de los picos de la corriente de calcio provocados por los respectivos pulsos de ensayo a una frecuencia de 0,06 Hz se midió antes y después de exposición a la sustancia de ensayo. Se calculó el bloque tónico de las corrientes como la diferencia entre la corriente de calcio del pico medida al final de un periodo de estabilización en la disolución del baño externa de control y las corrientes de pico medidas al final del periodo de perfusión de la sustancia de ensayo (cuando se alcanzó el estado estacionario) dividido por los picos de control. Se obtuvieron curvas de concentración-inhibición de fármaco por representación gráfica de los bloques tónicos frente a concentraciones de fármaco. Se fijaron curvas de dosis-respuesta para los datos de bloque tónico, de acuerdo con

la ecuación logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x/IC_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijados de 0 y 1 que corresponden a inhibición de la corriente del 0 y 100%, x es la concentración de fármaco, IC_{50} es la concentración de fármaco que resulta de la inhibición de corriente del 50% y p es el correspondiente factor de pendiente.

5 Los compuestos de la presente invención inhiben los canales de calcio de tipo N con valores de IC_{50} farmacológicamente significativos.

Los resultados, obtenidos con algunos compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparado con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 4.

Tabla 4

COMPUESTO	IC_{50} [μ M] (Vsemi)
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	5,2
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N-metil-acetamida	11
(S)-(+)-2-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	15

10 Los datos expresados como valores de IC_{50} en concentración μ M demuestran que los compuestos de la invención son altamente potentes como inhibidores de canales de calcio de tipo N.

Ejemplo 46: Estudios de la técnica de patch clamp de inhibición de las corrientes de sodio.

15 Células y métodos: Se estudió la inhibición funcional de las corrientes de sodio usando métodos de la técnica de patch clamp de células completas (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J., Pflugers Arch. (1.981) 391 (2): 85-100) en células HEK293 que expresan canales Nav 1.3 recombinantes. Se registraron corrientes de membrana como se describió en el ejemplo anterior.

Para la disolución del baño de control registrando la corriente de sodio contenida (mM): NaCl (80), Cloruro de colina (38), $CaCl_2$ (1,3), $MgCl_2$ (2), KCl (2), $CdCl_2$ (0,4), $NiCl_2$ (0,3), TEA·Cl (20), Hepes (10), Glucosa (10). La disolución de pipeta interna constaba de (mM): EGTA (10), NaCl (10), $CaCl_2$ (1,3), $MgCl_2$ (2), Hepes (10), CsF (130), MgATP (1).

20 Los compuestos se disolvieron como disoluciones patrón 20 mM en DMSO y se diluyeron después a la concentración final en las disoluciones externas.

Protocolos de voltaje y análisis de datos: Se usó un protocolo de dos etapas para determinar la dependencia del voltaje del bloque:

25 Se activó corriente de sodio por un pulso de paso de 30 ms a 10 mV (pulso de ensayo) a partir de un potencial de preconditionamiento de 2.000 ms de -100 mV (condición de reposo) o -50 mV (condición inactivada de estado estacionario semimáxima), respectivamente.

30 La amplitud de los picos de la corriente de sodio provocada por los respectivos pulsos de ensayo a una frecuencia de 0,06 Hz se midió antes y después de exposición a la sustancia de ensayo. Se calculó el bloque tónico de las corrientes como la diferencia entre el pico de la corriente de Na medida al final de un periodo de estabilización en la disolución del baño externa de control y el pico de la corriente medida al final del periodo de perfusión de la sustancia de ensayo (cuando se alcanzó el estado estacionario) dividido por los picos de control. Se obtuvieron curvas de concentración-inhibición de fármaco por representación gráfica de los bloques tónicos frente a concentraciones de fármaco. Se fijaron curvas dosis-respuesta para los datos de bloque tónico, según la ecuación logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x/IC_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijados de 0 y 1 que corresponden a inhibición de la corriente del 0 y 100%, x es la concentración de fármaco, IC_{50} es la concentración de fármaco que resulta de la inhibición de corriente del 50% y p es el correspondiente factor de pendiente.

35 Los compuestos de la presente invención inhiben los canales de sodio con valores de IC_{50} farmacológicamente significativos.

40 Los resultados, obtenidos con compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparados con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 5.

Tabla 5

COMPUESTO	IC ₅₀ [μM] (Vsemi)
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-N-metil-acetamida	9,8
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-Butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	3,1
(S)-(+)-2-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	15

Los datos expresados como valores de IC₅₀ en concentración μM demuestran que los compuestos de la invención son potentes como inhibidores de canales de sodio.

5 Ejemplo 47: Inhibición de las corrientes de sodio en neuronas corticales.

Preparación y cultivo de células: Se prepararon neuronas corticales a partir de ratas Wistar embrionarias (E17-E19). Se retiraron los cerebros de las ratas E17 / E19 y se pusieron en disolución de Hank enfriada en hielo (disolución de Hank (Life tech.14170-088) + 30% de glucosa + Pen-Strep 100x (Life Tech. 15140-122) 100 U-100 μg/ml y Hepes-NaOH 5 mM).

- 10 Se aislaron los córtex, se cortaron en partes pequeñas y se lavó dos veces con disolución de Hank. Se retiró la disolución excepto 1-2 ml y se disoció mecánicamente el tejido. Después de la disociación mecánica, se añadieron 5 ml de DMEM completo (medio Eagle modificado de Dulbecco) (Gibco 41966-029) + FBS (Hyclone) 10% + Glutamina (Life Tech. 25030-024) 2 mM + Pen-Strep 100 U-100 μg/ml y se centrifugó la suspensión celular durante 5 min a 105 rad/s (1.000 rpm). Se retiró el sobrenadante y se añadieron 5 ml de medio Neurobasal completo (medio Neurobasal (Life tech. 21103-049) + B27 (Life tech.17504-044) 2% + Glutamina 2 mM + Pen-Strep 100 U-100 μg/ml).

15 Se contaron las células y se diluyeron en medio Neurobasal a una concentración de células 400.000 por caja de Petri tratada con poli-D-lisina 5 μg/ml.

Se usaron neuronas corticales desde el día 6° hasta el día 11° después de ponerlas en placas y una vez a la semana se cambió el medio Neurobasal.

- 20 Registros de la Técnica de Patch Clamp de Células Completas: Se llevaron a cabo los experimentos en neuronas corticales usando métodos de la técnica de patch clamp de células completas clásicos (Hamill et al., 1.981). Se registraron corrientes de membrana y se filtraron a 5 kHz con un amplificador Axon Axopatch 200B y se digitalizaron los datos con un Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA). Se controlaron la ejecución del protocolo y la adquisición de datos on line con software Axon pClamp8. Los electrodos de medición y de referencia fueron electrodos de AgCl-Ag. Se usó un Extractor Sutter Instrument P-87 (CA, USA) para extraer pipetas de patch clamp con una resistencia de 2-3 MΩ de tubos de vidrio de borosilicato de Harward. Las células se superfusionaron de manera continua con disoluciones extracelulares usando un cambiador de disolución Biologic RSC-200.

- 25 Disoluciones: Para la disolución del baño de control registrando la corriente de sodio contenida (mM): NaCl 60, colina Cl 60, CaCl₂ 1,3, MgCl₂ 2, KCl 2, CdCl₂ 0,4, NiCl₂ 0,3, TEACl 20, Hepes 10, Glucosa 10. La disolución de pipeta interna constaba de (mM): CsF 65, CsCl 65, NaCl 10, CaCl₂ 1,3, MgCl₂ 2, Hepes 10, EGTA 10, MgATP 1.

30 Protocolos de voltaje y análisis de datos: se fijaron las células a -90 mV, después se usó un protocolo de dos etapas para determinar la dependencia del voltaje del bloque. Se activaron las corrientes de sodio por un pulso de paso de 30 ms a -10 mV (pulso de ensayo) a partir de un potencial de preacondicionamiento de 2.000 ms de -110 mV (condición de reposo) y un potencial de ~ -50 mV (condición de estado estacionario semimáxima).

- 35 Se obtuvieron curvas de concentración-inhibición de fármaco por representación gráfica de bloques tónicos en la condición de reposo y despolarizada frente a concentraciones de fármacos. Se fijaron curvas dosis-respuesta para los datos de bloque tónico, según la ecuación logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / IC_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijados de 0 y 1 que corresponden a inhibición de la corriente del 0 y 100%, x es la concentración de fármaco, IC₅₀ es la concentración de fármaco que resulta de la inhibición de corriente del 50% y p es el correspondiente factor de pendiente.

- 40 Los compuestos de la presente invención inhiben las corrientes de sodio de neuronas corticales con valores de IC₅₀ farmacológicamente significativos.

Los resultados, obtenidos con compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, comparados con el patrón interno ralfinamida, se indican en la Tabla 6.

Tabla 6

COMPUESTO	IC ₅₀ [μM] (Vsemi)
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-Butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	0,5
(S)-(+)-2-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	9

5 Ejemplo 48: Ensayo de actividades enzimáticas MAO-A y MAO-B in vitro.

Preparaciones de membrana (fracción mitocondrial bruta).

Se sacrificaron ratas Wistar macho (Harlan, Italia) - 175-200 g) con anestesia ligera y se retiraron rápidamente los cerebros y se homogeneizaron en 8 volúmenes de tampón de sacarosa 0,32 M enfriada con hielo conteniendo AEDT 0,1 M, pH 7,4. Se centrifugó el homogenado bruto a 232 rad/s (2.220 rpm) durante 10 minutos y se recuperó el sobrenadante. Se homogeneizó el botón y se centrifugó de nuevo. Se mezclaron los dos sobrenadantes y se centrifugaron a 968 rad/s (9.250 rpm) durante 10 minutos a +4°C. Se volvió a suspender el botón en tampón fresco y se centrifugó a 1.178 rad/s (11.250 rpm) durante 10 minutos a +4°C. Se almacenó el botón resultante a -80°C.

Ensayo de actividades enzimáticas in vitro.

15 Se valoraron las actividades enzimáticas con un ensayo radioenzimático usando los sustratos ¹⁴C-serotonina (5-HT) y ¹⁴C-feniletilamina (PEA, por sus siglas en inglés) para MAO-A y MAO-B, respectivamente.

Se volvió a suspender el botón mitocondrial (500 μg de proteína) en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4). Se añadieron 500 μl de la suspensión a una disolución de 50 μl del compuesto de ensayo o tampón y se incubó durante 30 min a 37°C (preincubación), después se añadió el sustrato (50 μl). Se llevó a cabo la incubación durante 30 minutos a 37°C (¹⁴C-5-HT, 5 μM) o durante 10 minutos a 37°C (¹⁴C-PEA, 0,5 μM).

20 Se detuvo la reacción por adición de 0,2 ml de HCl al 37% o ácido perclórico. Después de centrifugación, se extrajeron los metabolitos desaminados con 3 ml de dietil éter (5-HT) o tolueno (PEA) y se midió la fase orgánica radiactiva por espectrometría de centelleo líquido a eficacia del 90%. La cantidad de metabolitos neutros y/o ácidos formados como resultado de actividad de la MAO se obtuvo midiendo la radiactividad del eluato.

25 La actividad de la MAO en la muestra, correspondiendo a un porcentaje de radiactividad comparado con la actividad de control en ausencia del inhibidor, se expresó como nmoles de sustrato transformado/mg de proteína/min.

Los resultados, en lo que se refiere a la inhibición de la MAO-B, obtenidos con algunos compuestos que son representativos de la clase completa de compuestos de la invención, se indican en la Tabla 7.

Tabla 7

COMPUESTO	% Inhibición MAO-B a 100 μM
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	31
Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-2-fenil-acetamida	0
Hidrocloruro de 2-[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona	0
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-N-metil-acetamida	53

COMPUESTO	% Inhibición MAO-B a 100 µM
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona	11
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida	32
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	33
Dihidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	39
Dihidrocloruro de 2-[[2-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-furan-2-ilmetil]amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	34
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N,N-dimetil-acetamida	3,0
Hidrocloruro de 2-[[2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-N-etil-acetamida	4,0
(S)-(+)-2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (safinamida)	100

Los datos expresados como porcentaje de inhibición de la MAO-B observados en presencia de 100 µM de compuesto, demuestran que los compuestos de la invención son inhibidores débiles de la MAO-B, si se compara con el patrón interno safinamida.

5 Ejemplo 49: Modelo adyuvante de Freund Completo de dolor inflamatorio crónico.

Se indujo monoartritis en ratas (200 g de peso) por una inyección intra-plantar en la pata posterior izquierda de 100 µl de adyuvante de Freund completo (CFA, por sus siglas en inglés) que contenía Tuberculosis por Mycobacterium matado por calor y secado en una mezcla de aceite de parafina y un agente emulsionante, monooleato de manida. La inyección de CFA produjo un área de edema e inflamación localizada partiendo de unas h después de inyección, con una reducción progresiva en el umbral de retirada mecánica.

10

Se dejó que cada animal desarrollará la artritis durante un periodo de 8-9 días antes de ensayo.

Alodinia mecánica

Se determinaron los umbrales de alodinia mecánica según el método de Chaplan *et al.* (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M. Yaksh T. L. J Neurosci Methods (1.994) 53: 55-63). Se pusieron las ratas en cajas de plástico individuales de 24 x 10 x15 cm sobre un suelo de malla de metal y se dejó que se aclimataran durante aproximadamente 30 minutos antes de ensayo. Se aplicó una serie de cabellos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) con rigidez logarítmicamente incremental oscilando de 2,83 a 5,88 expresado Log₁₀ de [10 x fuerza en (mg)] a la pata con un método arriba-abajo modificado (Dixon W. J. Am. Stat. Assoc. (1.965) 60: 967-978). En ausencia de una respuesta de retirada de la pata para el cabello seleccionado inicialmente, se presentó un cabello más grueso correspondiendo a un estímulo más fuerte hasta que se registró una retirada brusca. Se repitió el procedimiento dos veces. Cada cabello se presentó perpendicularmente contra la pata, con suficiente fuerza para causar ligero plegamiento y se mantuvo 2-3 s. Se aplicó la estimulación de la misma intensidad cinco/seis veces a la pata posterior a intervalos de unos segundos. El umbral mecánico se expresó como Log₁₀ de [10 x fuerza en (mg)] que indica la fuerza del cabello de Von Frey al que reacciona el animal (retirada de la pata, lengüetazo o sacudida).

15

20

25

Se midieron los umbrales de alodinia mecánica antes (pre-fármaco) y a 30, 60, 90,120, 240 y 360 minutos después del tratamiento. También se midió un umbral de 24 h.

Los compuestos de la invención se administraron en un intervalo de dosis de 0,1 - 100 mg/kg.

Ejemplo 50: Modelo de Bennett de dolor neuropático en ratas.

Se ensayan los efectos sobre el dolor neuropático en el modelo de lesión de constricción crónica en la rata (Bennett, G. J. y Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain*, 33 (1.988) 87-107). Bajo anestesia de pentobarbital (Nembutal, 50 mg/kg, i. p.), se realizaron múltiples ligaduras unilaterales sobre ratas Sprague-Dawley macho (140-160 g) en el nervio ciático común derecho. Se expone el nervio ciático por disección roma en el nivel de medio muslo y se ponen cuatro ligaduras sueltas (catgut cromado 5-0) alrededor del nervio teniendo cuidado de no interrumpir la circulación epineural. Después de la operación, se dejó que los animales se recuperarán durante una semana. Los animales desarrollan una alodinia fría que es estable durante al menos cinco semanas. Se ensaya alodinia fría sobre una placa de metal enfriada mediante un baño de agua a una temperatura constante de 4°C. Los animales, asignados de manera aleatoria a grupos de 10 para cada dosis y vehículo de ensayo, se observan durante periodos de 2 minutos antes y después de aplicación de compuesto de ensayo y se cuenta el número de reacciones de retirada enérgica. Se ensayan varios instantes de tiempo después de la aplicación. Se determina el máximo posible efecto en porcentaje (% MPE) y el error estándar de la media (SEM) de cada instante de tiempo con el valor pre-ensayo usado como 100% de MPE. Se calcula el área bajo los datos (ABD) durante el periodo de observación y se expresa como porcentaje de inhibición de control del vehículo como se muestra en la Tabla 8. Se calcula la significancia para ensayo t de parejas de datos sobre los valores de ABD en porcentaje.

Tabla 8

COMPUESTO	Dosis	Cambio frente a Control
	[mg/kg] p. o.	[%]
Hydrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	0,1	35,7
(S)-(+)-2-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (ralfinamida)	1,0	23,7

Ejemplo 51: Ensayo de electrochoque máximo (EEM) en ratones.

El ensayo de electrochoque máximo (EEM) se usa comúnmente en la detección sistemática de fármacos anti-epilépticos en modelos de roedores.

Animales y aparatos: Se usaron ratones CD1 macho que pesaban 25 g. Se siguió el procedimiento descrito por White *et al.* (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A. y Wolf H. H. *Antiepileptic Drugs* (1.995) 4^a ed: 99-110, Raven Press, Ltd., Nueva York). Se usó un generador electroconvulsivo Ugo Basile (Modelo ECT UNIT 7801) para suministrar un estímulo eléctrico suficiente para producir una respuesta extensora tónica de la extremidad posterior en al menos el 97% de los animales de control. El estímulo se suministró intraauralmente por electrodos de clip en ratones (0,7 s de un choque de 40 mA, con un tren de pulsos de 80 Hz con una duración del pulso de 0,4 ms). El efecto agudo de los compuestos administrados por vía intraperitoneal o por vía oral 15-60 minutos antes de inducción de EEM se examinó y se comparó con un grupo de control del vehículo. Se estudiaron diez ratones por grupo. La supresión completa del componente extensor tónico de la extremidad posterior de las convulsiones se tomó como prueba de actividad anticonvulsionante.

Los compuestos de la invención se administraron i. v., por vía oral o por vía intraperitoneal a la dosis de 0,1 - 100 mg/kg.

Los resultados, obtenidos con un compuesto representativo de la clase química completa de la invención, administrados i. v., 5 minutos antes del ensayo, comparado con la safinamida interna e indicados en la Tabla 9, demuestran que estos compuestos son activos como fármacos anti-convulsionantes.

Tabla 9

COMPUESTO	Protección del 50%
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	(0,8 mg/kg/iv)
(S)-(+)-2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-bencilamino]-propanamida (safinamida)	(4,0 mg/kg/iv)

Ejemplo 52: Hiperlocomoción inducida por anfetamina y clordiazepóxido en ratones.

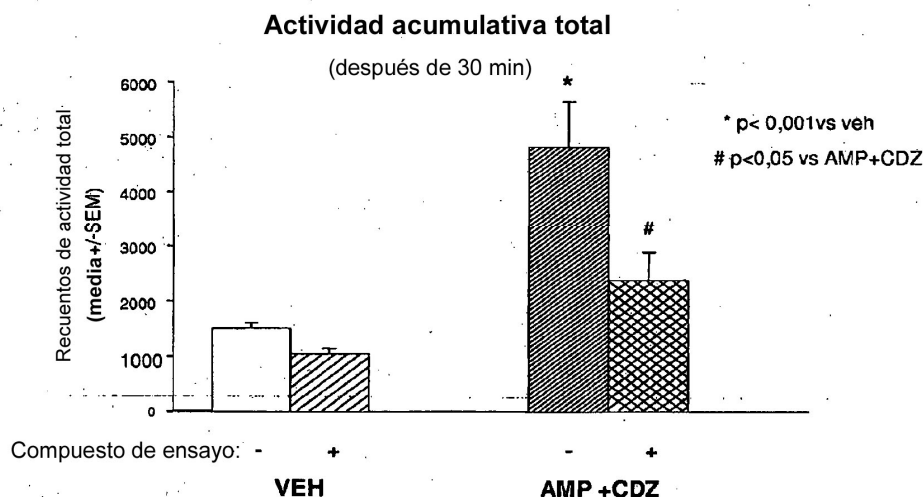
En este modelo, se trataron los ratones con una mezcla de d-anfetamina más una dosis de ansiolítico de la benzodiazepina, clordiazepóxido (Rushton R, Steinberg H. Combined effects of chlordiazepoxide and d-amphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment. *Nature* 1.966; 211: 1.312-3; R. Arban, G. Maraia, K. Brackenborough, L. Winyard, A. Wilson, P. Gerrard, C. Large. Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania *Behavioural Brain Research*, 158: 123-132). El modelo ha sido reivindicado para imitar algunos aspectos de manía en trastorno bipolar. En gran medida, la hiperactividad inducida por la mezcla de d-anfetamina y clordiazepóxido se podía prevenir por administración previa del estabilizante del humor establecido, litio, así como otros fármacos estabilizantes del humor (por ejemplo, valproato de magnesio y carbamazepina). Por lo tanto, este modelo hace frente a y predice la validez como un modelo de trastorno bipolar y representa una herramienta valiosa para determinar, si un compuesto de ensayo podía ser un potencial fármaco candidato estabilizante del humor.

Se administraron anfetamina (AMP) (2,5 mg/kg) más hidrocloruro de clordiazepóxido (CDZ) (3 mg/kg/iv) a ratones Albino Swiss macho (25-32 g) en un volumen de 10 ml/kg. Se registró la actividad locomotora usando Sistema Opto-M3 (Columbus Instruments) que es monitor de actividad multicanal. El sistema Opto-M3 presenta 10 emisores de infrarrojo y cantidades respectivas de receptores (1,3 cm (0,5") de espaciado del haz), unido al ordenador PC y calculando tanto la actividad ambulatoria como los recuentos totales. Así, el sistema diferencia locomoción delantera (deambulación) de movimiento de tipo estereotipado (recuentos totales). Los ratones fueron tratados previamente con el compuesto de ensayo (5 mg/kg) y 10 min más tarde, con AMP (2,5 mg/kg) o AMP conjuntamente con CDZ (3 mg/kg). Después de 30 min. sucesivos, los ratones se trataron de nuevo con la misma dosis del compuesto de ensayo y se pusieron individualmente en las jaulas de actividad motora. La actividad locomotora (deambulación y recuento de actividad total) se evaluó durante 30 min. Cada grupo constaba de 8-10 ratones.

Análisis estadístico: se evaluaron los datos mediante un análisis de la varianza (ANOVA), seguido, cuando es apropiado, por comparación individual con el control usando ensayo de Dunnett. La administración de anfetamina-clordiazepóxido indujo un incremento significativo en la actividad locomotora.

El efecto del compuesto hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida, representativo de la clase química completa de esta invención, fue valorado como su capacidad para prevenir el incremento inducido por anfetamina-clordiazepóxido en actividad locomotora como se muestra en la Fig.1.

Fig.1



Ejemplo 53: Método de deterioro cognitivo en esquizofrenia.

El deterioro cognitivo con frecuencia es asociado a la esquizofrenia y ha llegado a ser reconocido como un elemento central del trastorno, que se soporta en la recuperación del paciente y la reintegración en la sociedad.

5 El interés particular ha atraído recientemente un modelo farmacológico de disfunciones del conocimiento en la esquizofrenia, que se basa en los efectos de los antagonistas de los receptores de NMDA de glutamato tal como fenciclidina (PCP) y ketamina (Javitt *et al.*, 1.991) que debilitan la atención y aumentan la "impulsividad" y perseveración "compulsiva" en ratones que realizan una tarea compleja (Greco *et al.*, 2.005).

Materiales y métodos

10 Animales: Se usaron ratones DBA/2N macho (Charles River, Italia). Los ratones pesaron 25-30 g al comienzo de los experimentos y se alojaron en condiciones controladas de temperatura (21°C) con un ciclo de luz de 12 h oscuridad de 12 h (luz encendida 7:00 am-7:00 pm). El alimento estuvo disponible (Rieper, Italia) *ad libitum*. Los animales tuvieron dos horas de acceso a agua al final de cada ensayo del día.

15 El aparato de la tarea del tiempo de reacción de cinco series de elección: El aparato de ensayo constaba de cuatro cámaras de 21,6 x 17,8 x 12,7 cm (Med Associates Inc. USA), como se describió previamente [Greco, 2.005 #26]. Los estímulos y los registros de las respuestas, se administraron mediante un Paquete 8 Entrada/16 Salida SmartCtrl™ (Med Associates Inc. USA) con interconexión adicional por MED-PC para Windows (Med Associates Inc. USA). El programa en curso para la tarea de 5-CSRT era configurable.

20 Procedimientos del comportamiento: habituación a refuerzo líquido y puesta de los hocicos en los orificios. Se manipularon los ratones durante una semana y se registró su peso corporal. Se privaron de agua después permitiéndoles acceso al agua 2 h a primera hora de la noche hasta que se hubo estabilizado su peso corporal (8 días). Después, durante los siguientes dos días se habituaron los ratones en sus jaulas al refuerzo (disolución de sacarosa al 10%) usado después en los procedimientos operantes. Los siguientes dos días se habituaron los ratones a las jaulas operantes. Durante esta fase, estuvo disponible disolución de sacarosa al 10% en un cuenco pequeño colocado debajo del orificio del receptáculo de la caja. Primero, los ratones tuvieron que aprender que cada 25 5 s estaba disponible la recompensa líquida en un pequeño tazón en el orificio del receptáculo. Durante este periodo, se registraron las entradas de la cabeza. Durante el siguiente periodo, se entrenaron los ratones para que metieran sus hocicos en los orificios iluminados. Inmediatamente después se activó una puesta en el receptáculo del agua de un LED en la parte trasera de uno de los orificios. Una puesta del hocico en el orificio iluminado extinguió el estímulo de luz y el cucharón de líquido proporcionó una recompensa de líquido de 0,01 ml en el orificio del 30 receptáculo. Ninguna respuesta en uno de los otros cuatro orificios tuvo consecuencia y no se registró. Se presentó el estímulo de luz en los cinco orificios en orden aleatorio. Un ratón fue trasladado a la tarea de 5-CSRT después de que hubo completado al menos 50 pruebas de puesta del hocico recompensada en una sesión de 30 min.

35 La tarea del tiempo de reacción de cinco series de elección: El inicio de la sesión se señaló por iluminación de la luz de la cámara y el suministro de una recompensa de líquido de 0,01 ml. La puesta del hocico en el orificio del receptáculo empezó la primera prueba. Después de un retardo fijado (el intervalo entre-pruebas, IEP), el LED en la parte trasera de uno de los orificios se sumó durante un corto periodo. El estímulo del LED se presentó el mismo número de veces en cada orificio durante una sesión completa, con la orden de presentación aleatorizada por el ordenador. Mientras estaba encendida la luz, y durante un breve periodo después (el dominio limitado), las 40 respuestas en el orificio que era iluminado (respuesta correcta) dio como resultado la recompensa de líquido. Las respuestas en los orificios que no habían sido iluminados (respuestas incorrectas) o fracaso en responder dentro del dominio limitado (omisiones) produjeron que se apagaran las luces de la cámara durante un breve periodo (tiempo de espera). Las respuestas en los orificios mientras estaba apagada la luz de la cámara reinició el tiempo de espera. Después del suministro de la recompensa de líquido o al final del tiempo de espera, el ratón empezó la siguiente prueba poniendo su hocico en el orificio del receptáculo. Las respuestas hechas en los orificios después de una 45 respuesta correcta (respuestas perseverantes) o después del final del tiempo de espera antes de la puesta del hocico en el orificio del receptáculo, dieron como resultado un periodo de tiempo de espera. Las respuestas en los orificios durante los IEP (respuestas anticipadas) también dieron como resultado un periodo de tiempo de espera. Después de las respuestas anticipadas una puesta del hocico en el orificio del receptáculo reinició la prueba actual. Cada sesión diaria constaba de 100 pruebas o 30 min de ensayo, cualquiera que se completara antes, después de 50 lo cual se apagaron todas las luces y no tuvieron efecto más respuestas. En la primera sesión del plan de ensayo, el estímulo y el dominio limitado duraron cada uno 1 min y, dependiendo de la realización individual, se redujeron de manera progresiva a 1 s. La duración del estímulo se redujo en la siguiente secuencia: 60; 30; 10; 5; 2,5; 2; 1,5 y 1 s (línea de referencia). El IEP y el tiempo de espera duraron ambos 2 s durante la primera sesión y el IEP ascendió a 5 s en sesiones posteriores; el tiempo de espera no cambió. Durante todo el periodo completo de entrenamiento y 55 los experimentos cada ratón tuvo una sesión al día en una tarea de 5-CSRT.

Fármacos y planes de tratamiento. Se disolvió el compuesto de ensayo en agua y se administró por vía intraperitoneal (IP) a la dosis de 10 mg/kg. Cinco minutos después del tratamiento se inyectaron los ratones con vehículo (disolución salina) o PCP (1,5 mg/kg) y 10 min más tarde empezaron la sesión de ensayo. En cada experimento las diversas combinaciones del compuesto de ensayo con vehículo o PCP se administraron según un

cuadrado Latino. Se dejaron al menos 48 h entre los días de ensayo de fármaco. Durante estos días intermedios se ensayaron los ratones en la tarea de 5-CSRT para re-establecer la realización de referencia y comprobar cualquier efecto residual de los fármacos.

5 Análisis estadístico: Las principales variables dependientes seleccionadas para análisis fueron: (a) el porcentaje de respuestas correctas (respuestas correctas totales/respuestas correctas totales + incorrectas totales x 100); (b) porcentaje de omisiones (omisiones totales/respuestas correctas totales + respuestas incorrectas totales + omisiones totales x 100); (c) el número de respuestas anticipadas en los orificios durante el IEP; (d) el número de respuestas perseverativas en los orificios después de una respuesta correcta. Las respuestas correctas y las omisiones, como porcentajes, se transformaron según la fórmula $2\arcsin(\sqrt{\%X/100})$, para normalizar las distribuciones según el modelo ANOVA (Winer, 1.971).

10 Los efectos del compuesto de ensayo (n=12) en los déficits inducidos por PCP en la tarea de 5-CSRT se analizaron independientemente por un ANOVA de 2 x 2 individuos dentro con factores Fármaco (compuesto de ensayo) y PCP. Con posterioridad se compararon medias de grupos de tratamiento usando un ensayo *post-hoc* Tukey-Kramer. Se realizó software estadístico (SAS Institute Inc., USA) en un ordenador Micro VAX 3500 (Digital, USA).

15 Como se muestra en la tabla 10, PCP causó un efecto profundo sobre la realización de atención de ratones DBA/2N como se muestra por respuestas anticipadas y perseverantes aumentadas. Un compuesto representativo de nuestra invención, administrado 10 mg/kg i. p., puede invertir el aumento inducido por PCP en respuestas anticipadas y perseverantes. Estos resultados soportan el uso de esta clase de compuestos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

20 Tabla 10

	N de respuestas anticipadas	N de respuestas perseverativas
Veh+veh	1,8±0,5	19,3±14
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofurán-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	3,3±0,7	20,9±1,3
10 mg/Kg		
Veh+PCP	10,2±2,8*	31,2±5,8*
Hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofurán-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida	3,7±1,6 #	15,7±3,1#
10 mg/Kg +PCP		

Ejemplo 54: Ensayo de sensibilización del comportamiento inducido por cocaína.

25 La adicción a las drogas es un comportamiento patológico caracterizado por la búsqueda y consumo compulsivos de drogas. Un modelo animal de estos cambios de comportamiento es el aumento de larga duración en la actividad locomotora inducido por la administración repetida de fármacos psicoestimulantes en roedores (Robinson T. E. y Berridge K. C. Brain Res. Brain Res. Rev. (1.993) 18, 247-91) conocido como sensibilización del comportamiento inducido por las drogas. El efecto de los compuestos de ensayo se evaluó en un modelo de sensibilización del comportamiento inducido por cocaína en rata.

Aparato de actividad locomotora: Se usaron ratas Wistar macho que pesaban 200-250 g a la llegada.

30 La actividad locomotora se midió en dieciséis jaulas colgando de alambre metálico idénticas midiendo cada una 36 cm (L) x 25 cm (Ancho) x 20 cm (Alto). Cada jaula contenía dos series de fotoceldas emisoras-detectoras de infrarrojo colocadas a lo largo del eje de 1 cm de largo por encima del suelo de rejilla y 8 cm desde la parte anterior y la posterior de la jaula. Se proporcionó ruido de fondo mediante un generador de ruido blanco. El movimiento dentro de las cajas produjo interrupciones de las fotoceldas, que se registraron automáticamente mediante un ordenador compatible de IBM.

35 Procedimiento de sensibilización y tratamiento: Se habituaron los animales a las cámaras de actividad locomotora durante 2-3 días consecutivos antes del experimento. Las ratas recibieron 5 inyecciones i. p. diarias de cocaína (15 mg/kg) o disolución salina y el compuesto de ensayo (0,1-100 mg/kg) o su vehículo y se registró la actividad

locomotora durante 3 h. Diez días después de la última inyección de cocaína o disolución salina (día 15), se estimularon los animales con 15 mg/kg de cocaína en ausencia del compuesto de ensayo y se registró de nuevo la actividad locomotora durante 3 h.

5 Por el día quince de tratamiento con cocaína, los animales pretratados i. p. con vehículo mostraron una respuesta locomotora aumentada (20% mayor entonces el primer día, $p < 0,05$). Diez días después de la última inyección de cocaína o disolución salina, se estimularon los animales con 15 mg/kg de cocaína en ausencia del compuesto de ensayo y se controló de nuevo la actividad locomotora durante 3 h. Se esperaba que las ratas previamente tratadas con cocaína y que no habían recibido el compuesto de ensayo mostraran una respuesta de actividad locomotora aumentada a la cocaína (30% mayor entonces el primer día, $p < 0,05$). Si las ratas que habían sido tratadas
10 previamente con el compuesto de ensayo durante el tratamiento de cocaína del día 5 no mostraban un aumento en la actividad locomotora se considera que el compuesto de ensayo presenta un efecto en la prevención de la adicción a los fármacos psicoestimulantes. (Koob G. F., Sanna P. P., Bloom F. E. *Neuron* (1.998) 21: 467-476; Robinson T. E., Berridge K. C. *Brain Res Brain Res Rev* (1.993) 18: 247-291).

15 Análisis estadístico: Los datos (número total de roturas de haces en 3 horas) se analizaron usando un ANOVA de dos colas con mediciones repetidas en un factor incluyendo los cuatro grupos experimentales (es decir, disolución salina/vehículo, disolución salina/compuesto de ensayo, cocaína/vehículo y cocaína/compuesto de ensayo) y dos instantes de tiempo (día 1 y día 5) seguido por un análisis de efectos simple. Se usó un segundo ANOVA de dos colas con mediciones repetidas en un factor para comparar el día 1 y el día de estimulación seguido por un ensayo post hoc de Newman-Keuls.

20 Ejemplo 55: Irritación aguda de la vejiga por ácido acético en ratas.

Se realizaron los experimentos usando ratas Sprague Dawley hembra, anestesiadas, adultas, (170-200 g). Se insertó un catéter (PE-50) por una incisión abdominal de la línea media en la vejiga a través del domo de la vejiga y después se midió la presión intravesical para controlar la actividad de la vejiga durante la infusión intravenosa
25 continua de 0,15% de ácido acético. La infusión intravesical continua de ácido acético irrita la vejiga y reduce los intervalos de intercontracción (IIC) en ratas anestesiadas. Los IIC, la presión de contracción máxima y los umbrales de presión que inducen contracción de la vejiga refleja se midieron antes y después de infusión intravesical de ácido acético en ratas tratadas con compuestos de la invención.

Ejemplo 56: Irritación de la vejiga intermedia por ciclofosfamida (CYP) en ratas.

30 Se realizaron los experimentos usando ratas Sprague Dawley hembra, despiertas y anestesiadas, adultas, (170-200 g). Se indujo cistitis química por CYP, que es metabolizado a acroleína, un irritante eliminado en la orina. Se administró CYP (150 mg/kg/i. p.) un día antes del experimento. El pretratamiento con CYP produce irritación de la vejiga y evacuaciones muy frecuentes con un IIC de aproximadamente 150-200 segundos entre evacuaciones.

Los compuestos activos aumentan el IIC en ratas tanto despiertas como anestesiadas usadas en este modelo experimental.

35 Ejemplo 57: Ensayo de jaqueca en ratas.

Animales y cirugía: Se anestesiaron ratas Wistar macho (250-350 g) con pentobarbital sódico (50 mg/kg i. p.) disuelto en disolución salina.

40 Se canularon la tráquea y la arteria femoral izquierda para ventilación artificial (55 golpes/min) y para medición de la presión sanguínea media (PSM), respectivamente. Se canuló la vena femoral por la administración intravenosa de agentes de ensayo.

45 Se mantuvo la temperatura corporal a 37-38°C por control automático de una almohadilla térmica. Se pusieron los animales en un marco estereotáxico y se realizó una incisión longitudinal en el cuero cabelludo. Se taladró un orificio circular en el cráneo y se bajó un electrodo bipolar de acero inoxidable (Plastic One MS 306) a la rama oftálmica izquierda del ganglio trigeminal (3,8 mm dorsal a bregma, 2,5 mm lateral desde la línea media y 9,5 mm debajo de la superficie dural) y se aseguró con cemento dental. La correcta colocación del electrodo se confirmó mediante una breve estimulación eléctrica, que produce movimiento de la mandíbula debido a activación de la fibra trigeminal. Después de la eliminación del cerebro, se comprobó de manera visual la posición correcta del electrodo en la fibra, al final de cada experimento.

50 Se taladró un segundo orificio ipsilateral del electrodo (1,5 mm rostral a bregma y 1,5 mm lateral de la sutura sagital) y se fijó una sonda con aguja (diámetro de la punta 0,8 mm) de un caudalímetro de láser doppler señalando con su punta a una rama de la arteria cerebral media (ACM) y se registró on-line el cambio del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) mediante el sistema de Láser Doppler PeriFlux 4001.

55 Se evitaron las aberraciones de la lectura del láser Doppler durante estimulación eléctrica del ganglio trigeminal debido a movimientos musculares por un bolo de inyección i. v. del bloqueante neuromuscular bromuro de pancuronio (0,6 mg/kg i. v.).

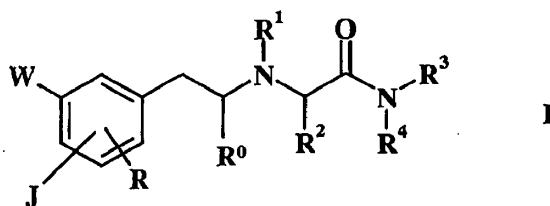
Se mantuvieron la anestesia y el bloqueo neuromuscular en todo el experimento con una infusión intravenosa de pentobarbital sódico y pancuronio (12,5 mg/kg/h + 2,4 mg/kg/h, respectivamente). Protocolo experimental: Al final de la cirugía, se tomó una pausa de treinta minutos para estabilizar los parámetros medidos.

5 Se aumentó el FSC de reposo por estimulación eléctrica con pulso rectangular de 0,5 m de longitud, 1-10 Hz, 0,5-1 mA para periodos de 30 s. Después de dos estimulaciones prefármaco promediadas, se administraron vehículo o fármacos.

Los compuestos activos reducen el incremento en el flujo sanguíneo inducido por estimulación trigeminal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



en la que:

5 (a)

J es un grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- en posición *para* con respecto a la cadena de etilamino, en el que:

n es 1 y

r es 1;

A es fenilo sustituido con un grupo flúor;

10

W es metoxi;

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); ciclopropilmetilo; bencilo o heterocicilmetilo en el que el grupo heterocicilo se selecciona de: furanilo, tetrahidrofuranilo y piridinilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

15

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) o fenilo;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de: amino, dimetilamino y pirrolidinilo en el que el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo o

R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de pirrolidinilo o morfolinilo

20 o

(b)

J es hidrógeno;

W es un grupo A-[(CH₂)_n-O]_r- en el que:

n es 1;

25

r es 1;

A es alquilo (C₁-C₄) o fenilo sustituido con un grupo flúor;

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es furanilmetilo o tetrahidrofuranilmetilo;

30

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de amino y dimetilamino;

35 si es el caso, como un sólo enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, grupo (b) en el que:

J es hidrógeno;

W es un grupo A-[(CH₂)_n-O]_r en el que:

n es 1;

5 r es 1;

A es alquilo (C₁-C₄);

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es furanilmetilo o tetrahidrofuranilmetilo;

10 R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y

R⁴ es alquilo (C₁-C₄);

si es el caso, como un solo enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-isobutilamino]-*N*-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N,N*-dimetil-acetamida;

2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N,N*-dimetil-2-fenil-acetamida;

20 2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-2-fenil-etanona;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;

25 2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-etil-acetamida;

2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

2-[[2-[3-(3-Fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-(furan-2-ilmetil)amino]-*N*-(2-amino-2-metil-propil)-acetamida;

2-[[2-[(3-Butoxi-fenil)]-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

30 (S)-2-[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etilamino]-*N*-metil-4-metil-valeramida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(furan-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-bencilamino]-*N*-etil-acetamida y

2-[[2-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-etil]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)amino]-*N*-metil-acetamida;

si es el caso, como un solo enantiómero o mezcla de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 3, que es 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-*N,N*-dimetil-acetamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, que es el enantiómero único que tiene un $[\alpha]_D = -10^\circ$, $c = 0,1$, MeOH (20°C) o el enantiómero único que tiene $[\alpha]_D = +10^\circ$, $c = 0,1$, MeOH (20°C) o una mezcla de los mismos en cualquier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es el hidrocloruro.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, que es hidrocloruro de 2-[[2-(3-butoxi-fenil)-etil]-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-N,N-dimetil-acetamida.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento.
- 10 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un principio activo de medicamento como modulador de los canales de calcio y/o sodio contra trastornos producidos por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje, tales como: dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, cefaleas, afecciones neurológicas, trastornos cognitivos y psiquiátricos tales como: trastornos bipolares, psicosis, ansiedad y adicción, procesos inflamatorios que afectan a cualquier sistema corporal, trastornos del tubo digestivo, trastornos del tracto genito-urinario, enfermedades oftálmicas, enfermedades hepáticas, trastornos cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos.
- 15 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento para el tratamiento de: dolor neuropático, dolor crónico y/o dolor agudo.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento para el tratamiento de cefaleas tales como jaqueca.
- 20 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento para el tratamiento de afecciones neurológicas tales como epilepsia.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos y/o psiquiátricos.
- 25 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamento para el tratamiento de trastornos producidos por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje tales como procesos inflamatorios que afectan a cualquier sistema corporal, los trastornos del tubo digestivo, los trastornos del tracto genito-urinario, las enfermedades oftálmicas, las enfermedades hepáticas, los trastornos cardiovasculares y/o neurodegenerativos.
- 30 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un principio activo de medicamento como modulador de los canales de calcio y/o sodio contra trastornos producidos por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje, tales como: dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, cefaleas, afecciones neurológicas, trastornos cognitivos y psiquiátricos tales como: trastornos bipolares, psicosis, ansiedad y adicción, procesos inflamatorios que afectan a cualquier sistema corporal, trastornos del tubo digestivo, trastornos del tracto genito-urinario, enfermedades oftálmicas, enfermedades hepáticas, trastornos cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos caracterizado por que la dosis de dicho compuesto que es eficaz en el tratamiento de un paciente que padece las afecciones producidas por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje no presenta ninguna actividad inhibitoria de la MAO o presenta una actividad inhibitoria de la MAO significativamente reducida.
- 35 16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como ingrediente activo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, que contiene un agente terapéutico adicional.
18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, para uso como analgésico, anti-convulsivo, anti-maniaco y/o anti-esquizofrenia.
- 45 19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, para uso según la reivindicación 18, donde la sal farmacéuticamente aceptable es el hidrocloruro.
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el tratamiento de pacientes que padecen afecciones producidas por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje en el que la inhibición de las enzimas de la MAO no es beneficiosa o los efectos secundarios inhibidores de la MAO imponen limitaciones negativas.
- 50 21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, 18 y 19, en el tratamiento de pacientes que padecen afecciones producidas por disfunciones de los canales de calcio y/o sodio con entrada de voltaje en el que la inhibición de las enzimas de la MAO no es beneficiosa o los efectos secundarios inhibidores de la MAO imponen limitaciones negativas.