



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 602 140**

⑮ Int. Cl.:

C07C 237/06 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
C07D 295/182 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2012 PCT/EP2012/060006**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13000651**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12726067 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2723710**

④ Título: **Derivados de arilalquilaminocarboxamida fluorados**

⑩ Prioridad:

27.06.2011 EP 11171522

⑦ Titular/es:

NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)
Via L. Ariosto, 21
20091 Bresso (MI), IT

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.02.2017

⑦ Inventor/es:

PEVARELLO, PAOLO

⑦ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 140 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 arilalquilaminocarboxamida fluorados

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

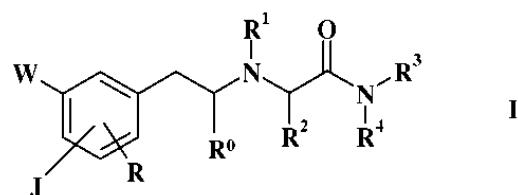
Los derivados de arilalquilaminocarboxamida fluorados, objeto de la invención, son activos como moduladores de canales iónicos (en particular de los canales de sodio y/o de calcio), y por lo tanto son útiles en la prevención, el alivio y la curación de una amplia variedad de patologías, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales y gastrointestinales en las que se han descrito los mecanismos anteriores con un papel patológico.

Antecedentes de la invención

Antecedentes químicos

El documento WO 2007/071311 describe derivados de 2-feniletilamino sustituido como moduladores de los canales de calcio y/o de sodio operados por tensión de fórmula general I

15



en la que:

(a)

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

20

en la que:

n es cero o 1;

r es 1; y

A es trifluometilo; ciclopentilo; o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo;

25

W es alcoxi (C₁-C₄);

R es hidrógeno;

R⁰ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₂);

R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) o está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi; ciclopropilmetilo; 2-propin-1-ilo; bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi (C₁-C₂) en el anillo de benceno; tiazolilo; un heterociclico saturado de 5-6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₂); o heterocicloilmetilo en el que el grupo heterociclico es un heterociclico de 5-6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₂), hidroximetilo y alcoxi (C₁-C₂);

30

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 elegido entre amino, alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), imidazolilo y pirrolidinilo, en el que el grupo imidazolilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo (C₁-C₂); o bencilo; o

35

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de pirrolidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₂);

40

o

(b)

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

45

n es 1;

r es 1; y

A es fenilo; o fenilo sustituido con un grupo halo;

5 W es hidrógeno;
 R es hidrógeno;
 R⁰ es alquilo (C₁-C₂);
 R¹ es hidrógeno;
 R² es alquilo (C₁-C₂);
 R³ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄); y
 R⁴ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);

o

10 (c)

J es hidrógeno;

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

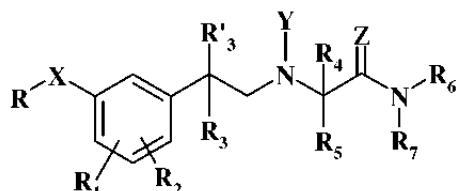
n es cero, 1 o 2;
 r es cero o 1; y

15 A es alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo; ciclopropilo; ciclopentilo; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre halo, metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilamino y dimetilaminometilo; tienilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro; furanilo; isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; piperidinilo; morfolinilo; piridinilo o pirimidinilo, estando los anillos de piridinilo y de pirimidinilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metoxi;

20 R es hidrógeno; o flúor;
 R⁰ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₂);
 R¹ es isopropilo; ciclopropilmetilo; furanilmetilo; tetrahidrofuranoilo; o tetrahidrofuranoilmetilo;
 R² es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄); y
 25 R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre alcoxi (C₁-C₂), amino, alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄); o heterociclico, en el que el heterociclico se selecciona entre isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y 1,3,4 tiadiazolilo y puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₂); o

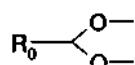
30 R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de pirrolidina; con la condición de que cuando A es alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopentilo, entonces r es 1; y con la condición adicional de que cuando R¹ es isopropilo, entonces A es trifluorometilo y n es 1; usados para la preparación de un medicamento activo como modulador de los canales de calcio y/o de sodio para los trastornos causados por disfunciones en los canales de calcio y/o de sodio operados por tensión.

35 El documento WO 2008/151702 describe derivados de 2-[2-(fenil)-etilamino] alcanoamida sustituida como moduladores de los canales de calcio y/o de sodio operados por tensión de fórmula general (I)



en la que:

40 X es -O-, -S- o -SO₂;
 Y es hidrógeno, OH o alquilo O(C₁-C₄);
 Z es =O o =S;
 R es alquilo (C₃-C₁₀); ϖ -trifluoroalquilo (C₃-C₁₀);
 R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C₁-C₈), alquilitio (C₁-C₈), halo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo; o uno de R₁ y R₂ está en la posición *ortho* con respecto a R-X- y, tomado junto con el mismo R-X-, representa un grupo



45

en el que R_0 es alquilo (C_2-C_9);

R_3 y R'_3 son, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4); o R_4 es hidrógeno y R_5 es un grupo elegido entre -
 CH_2-OH , $-CH_2-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-CH(CH_3)-OH$, $-(CH_2)_2-S-CH_3$, bencilo y 4-hidroxibencilo; o R_4 y R_5 ,
5 tomados junto con el átomo de carbono adyacente, forman un residuo de cicloalquilo (C_3-C_6);

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); o tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado monocíclico de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo
adicional elegido entre $-O-$, $-S-$ y $-NR_8-$, en el que R_8 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

con la condición de que cuando X es $-S-$ o $-SO_2-$, entonces Y no es OH u alquilo O(C_1-C_4);

10 si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos fluorados descritos en esta solicitud no están comprendidos por el documento WO 2007/071311 ni por el documento WO 2008/151702.

Antecedentes biológicos

15 Los canales de sodio juegan un importante papel en la red neuronal mediante la transmisión de impulsos eléctricos rápidamente a través de las células y las redes celulares, coordinando así los procedimientos superiores que varían desde la locomoción hasta las capacidades intelectuales. Estos canales son grandes proteínas transmembranales que son capaces de intercambiar entre diferentes estados biofísicos para permitir una permeabilidad selectiva para los iones de sodio. Para que se produzca este procedimiento se necesita que un potencial de acción para que se
20 despolarice la membrana, y por lo tanto estos canales se denominan operados por tensión.

Los canales de sodio operados por tensión se clasificaron originalmente basándose en su sensibilidad a la tetrodotoxina, desde baja nanomolar (sensible a la Tetrodotoxina, TTXs) hasta alta micromolar (resistente a la Tetrodotoxina, TTXr). Hasta ahora se han identificado diferentes subunidades a de los canales de sodio, y se han clasificado como Nav1.1 hasta Nav1.9.

25 Los Nav1.1 hasta Nav1.4, el Nav1.6 y el Nav1.7 son TTXs, mientras que el Nav1.5, el Nav1.8 y el Nav1.9 son TTXr, con diferentes grados de sensibilidad. Los Nav1.1 hasta Nav1.3 y el Nav1.6, se expresan principalmente en el SNC, mientras que el Nav1.4 y el Nav1.5 se expresan principalmente en el músculo (esquelético y cardiaco, respectivamente) y el Nav1.8 y el Nav1.9 se expresan predominantemente en los ganglios pequeños de las raíces dorsales (DRG).

30 El Nav1.3, un canal de sodio TTX-s normalmente ausente en las neuronas adultas, está regulado por aumento después de una lesión nerviosa, según se observa en las neuronas sensoriales y en las neuronas de la médula espinal de roedores después de lesiones nerviosas crónicas (Waxman S. G., Kocsis J. D., Black J. A.: "Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not in adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy". J. Neurophysiol. 72, 466-470 (1994). Hains B. C., Klein J. P., Saab C. Y. y col.: "Upregulation of

35 sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hiperexcitability associated with central dolor neuropathic after spinal cord injury". J. Neurosci. 23, 8881-8892 (2003). Hains B. C., Saab C. Y., Klein J. P. y col.: "Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury". J. Neurosci. 24, 4832-4839 (2004)) y se ha confirmado en nervios lesionados de seres humanos tras una
40 axotomía periférica (Coward K., Aitken A., Powell A. y col.: "Plasticity of TTX-sensitive sodium channels PNI and brain III in injured human nerves". Neuroreport 12, 495-500 (2001)) y en neuromas dolorosos humanos (Black J. A., Nikolajsen L., Krøner K. y col.: "Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas". Ann. Neurol. 64(6), 644-653 (2008)). Los canales Nav1.3 muestran diversas
45 propiedades que pueden contribuir a una hiperexcitabilidad neuronal. La rápida recuperación de la inactivación, y la capacidad para producir unas respuestas de corriente y de rampa persistentes frente a unas despolarizaciones pequeñas/lentas pueden apoyar el disparo de alta frecuencia. De forma interesante, se ha descrito un aumento en las tasas de recuperación tras una lesión nerviosa que podría contribuir a un aumento en la excitabilidad neuronal en
50 afecciones dolorosas (Cummins T. R., Waxman S. G.: "Down-regulation of Tetrodotoxin resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury". J. Neurosci. 17, 3503-3514 (1997). Cummins T. R., Aglieco F., Renganathan M. y col.: "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons". J. Neurosci. 21, 5952-5961 (2001). Lampert A., Hains B. C., Waxman S. G.: "Upregulation of persistent and ramp sodium current in dorsal horn neurons after spinal cord injury". Exp. Brain Res. 174, 660-666 (2006)).

55 En general, la expresión específica y las propiedades biofísicas del Nav1.3 implicarían a este canal en la generación de las descargas ectópicas sensibles a la TTX asociadas con el dolor crónico.

El canal Nav1.7 es un canal TTX-s que se expresa preferentemente en las neuronas nociceptoras de los DRG primarios y en las neuronas de los ganglios simpáticos. Muestra una cinética de transición lenta hacia y desde el estado de inactivación, que determina la posibilidad de generar corrientes en respuesta a pequeñas

despolarizaciones por debajo del umbral, y permite que el canal actúe como un canal de umbral, amplificando así los potenciales generadores (Catterall W. A., Goldin A. L., Waxman S. G.: "International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels". *Pharmacol. Rev.* 57, 397-409 (2005)). A lo largo de los últimos años, el Nav1.7 ha ganado un papel destacado en la investigación del dolor debido a que los estudios genéticos en seres humanos han relacionado directamente las mutaciones puntuales individuales del gen SCN9A, que codifica para el Nav1.7, con síndromes dolorosos específicos. La adquisición de mutaciones de función, que reducen el umbral de activación del canal, están asociadas con una neuropatía de herencia dominante, una eritromelalgia heredada (IEM) cuyo síntoma principal es un dolor grave en quemazón en los pies y en las manos en respuesta a un calor leve y al ejercicio (Dib-Hajj S. D., Rush A. M., Cummins T. R. y col.: "Gain-of- function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons". *Brain* 128 (8), 1847-1854 (2005). Dib-Hajj S. D., Rush A. M., Cummins T. R., Waxman S. G.: "Mutations in the sodium channel Nav1.7 underlie inherited erythromelalgia". *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 3 (3), 343-350 (2006)).

Una de las pruebas más convincentes que animó a muchas compañías a perseguir programas de investigación sobre inhibidores específicos del Nav1.7 ha sido el descubrimiento de que las mutaciones de pérdida de función del gen Nav1.7 determinan una insensibilidad congénita al dolor (CIP) (Cox J. J., Reimann F., Nicholas A. K. y col.: "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain". *Nature* 444, 894-8 (2006)).

El canal Nav1.8 TTX-r es expresado exclusivamente en las neuronas sensoriales periféricas. Una cinética de inactivación lenta, una recarga rápida, un umbral despolarizado de activación y de inactivación, lo hacen ideal para el mantenimiento de la descarga del potencial de acción en las fibras despolarizadas (Elliott A. A., Elliott J. R.: "Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia". *J. Physiol.* 463, 39-56 (1993). Akopian A. N., Souslova V., Engly S. y col.: "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways". *Nat. Neurosci.* 2, 541-548 (1999). Renganathan M., Cummins T. R., Waxman S. G.: "Contribution of Nav1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons". *J. Neurophysiol.* 86, 629-640 (2001)). Sin embargo, la translocación y redistribución específicas de la proteína Nav1.8 en el sitio de lesión periférica observado los estudios inmunohistoquímicos con animales, y recientemente en seres humanos (Novakovic S. D., Tzoumaka E., McGivern J. G. y col.: "Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions". *J. Neurosci.* 15, 18 (6) 2174-2187 (1998). Black J.A., Nikolajsen L., Krøner K. y col.: "Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas". *Ann. Neurol.* 64 (6), 644-653 (2008)), o la redistribución y las alteraciones de su actividad en el resto de las neuronas no lesionadas (Gold M., Weinreich D., Kim C. S. y col.: "Redistribution of Nav 1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain". *J. Neurosci.* 23, 158-166 (2003)), sugiere una implicación dinámica de este canal en la generación y el mantenimiento de los impulsos nociceptivos.

Otro canal TTX-r, el Nav1.9, es expresado exclusivamente en las neuronas de los DRG de pequeño diámetro. Todavía es uno de los miembros menos comprendidos de la familia de los canales de sodio operados por tensión (VGSC), debido a la dificultad para expresar la forma recombinante en sistemas de expresión heterólogos. La caracterización de las propiedades biofísicas de este canal se llevó a cabo en neuronas sensoriales de ratones Nav 1.8-null (Cummins T. R., Dib-Hajj S. D., Black J. A. y col.: "A novel persistent tetrodotoxin-resistant sodium current in SNS-null and wild-type small primary sensory neurons". *J. Neurosci.* 19 (24): RC43 (1999)). Se demostró que estas neuronas expresaban una corriente persistente (no inactivante) de TTX-r, con un solapamiento sustancial entre la activación y la inactivación en estado estacionario centrado cerca del potencial de reposo (Roza C. Laird J. M. A., Souslova V. y col.: "The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice". *J. Physiol.* 550, 921-926 (2003)). Como resultado de estas propiedades, los canales Nav1.9 se comportan como fuertes reguladores de la excitabilidad en las células en las que están presentes, jugando un papel clave en el establecimiento del potencial de membrana en reposo, así como en la contribución a una electrogenésis por debajo del umbral en las neuronas de los DRG pequeños.

Ha quedado claro que varios fármacos que tienen un mecanismo de acción previamente conocido actúan actualmente mediante la modulación de la conductancia del canal de sodio, incluyendo los anestésicos locales (LA), los antiarrítmicos de clase I y los anticonvulsivos. Los bloqueantes de los canales de sodio neuronales han encontrado aplicaciones en su uso en el tratamiento de la epilepsia (fenitoína y carbamazepina), en el trastorno bipolar (lamotrigina), en la prevención de la neurodegeneración y en la reducción del dolor neuropático. Hay aprobados diversos fármacos antiepilepticos que, incluso través de otros mecanismos de acción, estabilizan la excitabilidad neuronal, para diferentes formas de dolor neuropático (gabapentina, pregabalina y carbamazepina).

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

Los canales de calcio son proteínas multisubunidad que abarcan la membrana, que permiten la entrada controlada de iones calcio en las células desde el líquido extracelular. Habitualmente, los canales de calcio son dependientes de tensión, y se denominan canales de calcio operados por tensión (VGCC). Los VGCC se encuentran por todo el sistema nervioso de los mamíferos, donde regulan los niveles intracelulares del ion calcio que son importantes para la viabilidad y la función celulares. Las concentraciones intracelulares del ion calcio están implicadas en diversos procedimientos vitales de los animales, tales como la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la

actividad de marcapasos y la secreción de hormonas. Todas las células "excitables" de los animales, tales como las neuronas del sistema nervioso central (SNC), las células nerviosas periféricas y las células musculares, incluyendo las de los músculos esqueléticos, los músculos cardíacos y los músculos lisos venosos y arteriales, tienen canales de calcio dependientes de tensión.

- 5 Los canales de calcio son una gran familia, con muchos subtipos genéticamente, fisiológicamente y farmacológicamente distintos. Tomando como base las propiedades biofísicas de las corrientes de calcio registradas en neuronas individuales, se han descrito dos superfamilias: los canales de calcio activados por alta tensión (HVA) y los activados por baja tensión (LVA). Las corrientes de calcio denominadas de tipo L, de tipo P, de tipo Q, de tipo N, de tipo R son HVA, y las de tipo T son LVA. En particular, el término "L" se aplicó originalmente a los canales con una gran conductancia del canal individual y un largo tiempo de apertura, y "de tipo T" se aplicó a los canales con una conductancia de canal individual leve y un tiempo de apertura temporal. Unas fracción adicional de la diversidad de canales de calcio funcionales identificó el canal de "tipo N" expresado en las neuronas, y el canal de "tipo P", que es el tipo dominante expresado en las neuronas cerebelares de Purkinje y es farmacológicamente resistente a los bloqueadores conocidos de los canales calcio de tipo L y de tipo N. A partir de la identidad molecular se han identificado diez subtipos de canales de calcio distintos, se han clonado y expresado y agrupado 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.
- 10 Se cree que los canales de calcio son relevantes en ciertos estados patológicos. Se cree que diversos compuestos útiles en el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos, ejercen sus efectos beneficiosos mediante la modulación de las funciones de los canales de calcio dependientes de tensión presentes en el músculo liso cardíaco y/o vascular. Los compuestos con actividad frente a los canales de calcio también se han implicado en 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 del neurotransmisor, juegan un papel significativo en la transmisión nociceptiva, debido a su distribución tisular, así como a partir de los resultados de diversos estudios farmacológicos. Se encontró que los canales de calcio de tipo N estaban regulados por aumento en el asta dorsal ipsilateral en modelos de dolor neuropático de lesiones (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J., Yaksh T. L. *Exp. Brain Res.* 147: 456-463 (2002)). Se demostró que los bloqueantes específicos de los canales de calcio de tipo N eran eficaces en la reducción de las respuestas dolorosas en los modelos de dolor neuropático (Matthews E. A., Dickenson A. H. *Pain* 92: 235-246 (2001)), en la fase II de la prueba de la formalina (Díaz A., Dickenson A. H. *Pain* 69: 93-100 (1997)) y en la hiperalgesia iniciada por una inflamación en la articulación de la rodilla (Nebe J., Vanegas H., Schaible H. G. *Exp. Brain Res.* 120: 61-69 (1998)). Se averiguó que los ratones mutantes que carecen de los canales de calcio de tipo N tenían unas respuestas reducidas al dolor persistente, según se observaba por una disminución en la respuesta al dolor durante la fase II de la prueba 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.* 18: 235-245 (2001); 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* 12: 2423-2427 (2001)), así como frente al dolor neuropático, evaluada mediante una disminución en la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en el modelo de ligación nerviosa espinal (Yamamoto T., Takahara A.: "Recent updates of N-type calcium channel blockers with therapeutic potential for neuropathic pain and stroke". *Curr. Top. Med. Chem.* 9, 377-395 (2009)). De forma interesante, los ratones también mostraron unos niveles menores de ansiedad cuando se comparaban con los naturales (Saegusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y. Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., *EMBO J.* 20: 2349-2356 (2001)). La aplicación de los canales de calcio de tipo N en el dolor ha sido validada adicionalmente en clínica por el ziconotide, un péptido derivado del veneno del caracol marino, *Conus Magnus* (Williams J. A., Day M., Heavner J. E.: "Ziconotide: an update and review". *Expert Opin. Pharmacother.* 9 (9), 1575-1583 (2008)). Una limitación en el uso terapéutico de este péptido es que debe ser administrado por vía intratecal en los seres humanos (Bowersox S. S. y Luther R. *Toxicon*, 36: 1651-1658 (1998); Vitale V., Battelli D., Gasperoni E., Monachese N.: "Intrathecal therapy with ziconotide: clinical experience and consideration on its use". *Minerva Anestesiol.* 74, 727-733 (2008)).
- 15 Recientemente se ha publicado una amplia revisión del papel y la utilidad de los moduladores de canales iónicos en el tratamiento del dolor neuropático (E. Colombo y col.: "Ion channel modulators for the treatment of neuropathic pain". *Future Medicinal Chemistry*, 2(5): 803-842 (2010)).
- 20 En conjunto, estos hallazgos indican que los compuestos capaces de bloquear los canales de sodio y/o de calcio tienen un potencial terapéutico importante en la prevención, el alivio y la curación de una amplia variedad de patologías, incluyendo enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, urogenitales, gastrointestinales e inflamatorias, en las que se han descrito los mecanismos anteriores con un papel patológico.
- 25 Existen muchas publicaciones y patentes que describen moduladores o antagonistas de los canales de sodio y/o de los canales de calcio para el tratamiento o la modulación de una plétora de trastornos, tales como su uso como anestésicos locales, antiarrítmicos, antieméticos, antidepresivos, antimotilínicos, agentes para el tratamiento de la depresión unipolar, de la ansiedad, de enfermedades cardiovasculares, de la incontinencia urinaria, de la diarrea, de la inflamación, de la epilepsia, de afecciones neurodegenerativas, de la muerte de células nerviosas, del dolor neuropático, de la migraña, de la hiperalgesia aguda y de la inflamación, de la enfermedad renal, de la alergia, del

asma, del broncoespasmo, de la dismenorrea, del espasmo esofágico, del glaucoma, de trastornos del tracto urinario, de trastornos de la motilidad gastrointestinal, del parto prematuro, de la obesidad, de trastornos del sistema inmunitario y endocrino, incluyendo la esclerosis múltiple.

5 Una lista no exhaustiva de patentes/solicitudes de patente que describen bloqueantes de los canales de sodio y/o de calcio y los usos de los mismos incluyen las referencias mostradas a continuación.

La Patente de EE.UU. 5.051.403 se refiere a un procedimiento para la reducción del daño neuronal asociado con una afección isquémica, tal como una apoplejía, mediante la administración de un péptido de unión/inhibidor de conotoxina omega, en el que el péptido está caracterizado por una inhibición específica de las corrientes de los canales de calcio operados por tensión selectivamente en los tejidos neuronales.

10 La Patente de EE.UU. 5.587.454 se refiere a composiciones y a procedimientos para la producción de analgesia, particularmente en el tratamiento del dolor y del dolor neuropático.

La Patente de EE.UU. 5.863.952 se refiere a antagonistas de los canales de calcio para el tratamiento de una apoplejía isquémica.

15 La Patente de EE.UU. 6.011.035 se refiere a bloqueantes de los canales de calcio útiles en el tratamiento de afecciones tales como la apoplejía y el dolor.

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

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

20 La Patente de EE.UU. 6.380.198 concierne al uso del bloqueante de los canales de calcio flunarizina para el tratamiento tópico del glaucoma.

La Patente de EE.UU. 6.420.383 y la Patente de EE.UU. 6.472.530 se refieren a nuevos bloqueantes de los canales de calcio, útiles para el tratamiento y la prevención de diversos trastornos tales como hipersensibilidad, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, parto prematuro, trastornos del tracto urinario, trastornos de la motilidad gastrointestinal y trastornos cardiovasculares. La Patente de EE.UU. 6.458.781 se refiere a compuestos que actúan bloqueando los canales de calcio y a su uso para el tratamiento de la apoplejía, de la isquemia cerebral, del dolor, del traumatismo craneal o de la epilepsia.

La Patente de EE.UU. 6.521.647 se refiere al uso de bloqueantes de los canales de calcio en el tratamiento de enfermedades renales en animales, especialmente de la insuficiencia renal crónica.

30 El documento WO 97/10210 se refiere a derivados heterocíclicos tricíclicos, y a su uso en terapia, en particular, a antagonistas de los canales de calcio, por ejemplo, para el tratamiento de la isquemia, en particular de la apoplejía isquémica.

El documento WO 03/018561 se refiere a compuestos de quinolina, antagonistas de los canales de calcio de tipo N, y a procedimientos de uso de dichos compuestos para el tratamiento o la prevención del dolor o de la nocicepción.

35 El documento WO 03/057219 se refiere a bloqueantes de los canales de sodio útiles como agentes para el tratamiento o la modulación de un trastorno del sistema nervioso central, tal como el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor relacionado con la inflamación o la epilepsia.

40 El documento WO 99/14199 desvela 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metan-3-benzazocinas-10-oles sustituidos como potentes bloqueantes de los canales de sodio útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como la apoplejía, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastornos cardiovasculares.

45 El documento WO 01/74779 desvela nuevos bloqueantes de los canales de sodio de aminopiridina y su uso como anticonvulsivos, anestésicos locales, antiarrítmicos, para el tratamiento o la prevención de afecciones neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), para el tratamiento o la prevención tanto del dolor agudo como del crónico, y para el tratamiento o la prevención de la neuropatía diabética.

El documento WO 04/087125 desvela derivados de aminoácidos como inhibidores de los canales de sodio de mamíferos, útiles en el tratamiento del dolor crónico y agudo, de los acufenos, de trastornos del intestino, de la disfunción de la vejiga y de enfermedades de desmielinizantes.

50 El documento WO 06/028904 se refiere a quinazolinas útiles como moduladores de canales iónicos, y a su preparación, a composiciones farmacéuticas y a su uso como inhibidores de los canales de sodio operados por tensión, que es útil en el tratamiento de diversas enfermedades.

El documento WO 06/024160 desvela la preparación de derivados de piperazina-1-carboxamida como bloqueantes

de los canales de calcio.

El documento WO 06/110917 describe compuestos de espiro-oxindol y su preparación, composiciones farmacéuticas y su uso como bloqueantes de los canales de sodio.

5 El documento WO 06/027052 describe el uso de (R)-2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas seleccionadas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para la elaboración de medicamentos que son activos selectivamente como moduladores de los canales de sodio y/o de calcio, y por lo tanto útiles en la prevención, el alivio y la curación de una amplia variedad de patologías, incluyendo dolor, migraña, enfermedades periféricas, enfermedades cardiovasculares, procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas corporales, trastornos que afectan a la piel y a los tejidos relacionados, trastornos del sistema respiratorio, trastornos de los sistemas inmunitario y endocrino, trastornos gastrointestinales, urogenitales, metabólicos y convulsiones, en los que se han descrito los mecanismos anteriores con un papel patológico.

10 El documento WO 07/145922 desvela la preparación de aminoácidos de benzazepinona como bloqueantes de los canales de sodio.

15 El documento WO 07/021941 se refiere a la preparación de N-tiazolil bencensulfonamidas, inhibidores de los canales de sodio operados por tensión.

El documento WO 08/141446 desvela derivados de aminoácidos como bloqueantes de los canales de calcio.

El documento WO 09/005460 describe la preparación y las aplicaciones de los inhibidores del canal de sodio Nav1.7 para el tratamiento de trastornos dolorosos.

20 El documento WO 09/039328 desvela piridil-sulfonamidas como moduladores de los canales de sodio, su preparación, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de varias enfermedades.

El documento WO 09/045381 se refiere a derivados de oxindolina N sustituidos como bloqueantes de los canales de calcio.

El documento WO 10/007073 desvela la preparación de derivados de piperazina como moduladores del canal de calcio Cav2.2.

25 El documento WO 10/014257 describe la preparación de compuestos de tetrahidropiridina y dihidropirrol como bloqueantes de los canales de calcio para el tratamiento del dolor y de otros trastornos.

30 La superfamilia del citocromo P450 (abreviada como CYP) es un amplio y diverso grupo de enzimas, y la función de la mayoría de las enzimas del CYP es catalizar la oxidación de sustancias orgánicas. Los sustratos de las enzimas del CYP incluyen sustancias xenobióticas tales como fármacos y otros productos químicos tóxicos. Las CYP son las principales enzimas implicadas en el metabolismo y la bioactivación de fármacos, suponiendo al menos el 75 % del metabolismo total. Las CYP humanas son principalmente proteínas asociadas a la membrana, ubicadas bien en la membrana interna de las mitocondrias o bien en el retículo endoplásmico de las células (Smith G., Stubbins M. J. Xenobiotica 28 (12): 1129-65 (1998)). Muchos fármacos pueden aumentar o disminuir la actividad de varias isozimas del CYP, bien mediante la inducción de la biosíntesis de una isozima (inducción enzimática) o bien inhibiendo directamente la actividad del CYP (inhibición enzimática). Esta es una importante fuente de interacciones farmacológicas adversas, dado que los cambios en la actividad enzimática del CYP pueden afectar al metabolismo y al aclaramiento de diversos fármacos. Por ejemplo, si un fármaco inhibe el metabolismo mediado por el CYP de otro fármaco, el segundo fármaco puede acumularse en el cuerpo hasta unos niveles tóxicos. Por lo tanto, para evitar interacciones farmacológicas puede ser necesario realizar ajustes en las dosis o la elección de fármacos que no interactúen con el sistema del CYP.

40 El citocromo P450 2D6 (CYP2D6), un miembro del sistema de oxidasa de función mixta del citocromo P450, es una de las enzimas más importantes implicadas en el metabolismo de xenobióticos del cuerpo (Wolf C. R., Smith G. IARC Sci. Publ.; 148: 209-29 (1999)). Mientras que la CYP2D6 está implicada en la oxidación de una amplia variedad de sustratos de todas las CYP, existe una considerable variabilidad en su expresión en el hígado. El gen está ubicado cerca de dos pseudogenes del citocromo P450 en el cromosoma 22q13.1. Para este gen se han encontrado variantes de los transcritos empalmadas alternativamente que codifican para diferentes isoformas.

45 La CYP2D6 muestra la mayor variabilidad fenotípica entre las CYP, debido sobre todo a su polimorfismo genético. El genotipo justifica la función normal, reducida y no existente de la CYP2D6 en los sujetos.

La función de la CYP2D6 en cualquier sujeto en particular puede describirse como una de las siguientes:

- 50
- metabolizadores lentos - estos sujetos tienen poca o ninguna función de la CYP2D6
 - metabolizadores intermedios - estos sujetos metabolizan los fármacos a una velocidad intermedia entre los metabolizadores lentos y los rápidos
 - metabolizadores rápidos - estos sujetos tienen una función normal de la CYP2D6
 - metabolizadores ultrarrápidos - estos sujetos tienen múltiples copias expresadas del gen CYP2D6, y por lo

tanto una función mayor de lo normal de la CYP2D6.

Por lo tanto, los pacientes que están bajo cualquier tratamiento terapéutico pueden ser clasificados según las anteriores definiciones de sujetos.

5 Muchos de los fármacos antipsicóticos usados en el tratamiento de la esquizofrenia son sustratos de la CYP2D6: algunos ejemplos de estos fármacos incluyen haloperidol, risperidona, perfenazina, tioridazina, aripiprazol y sertindol. Si un fármaco es capaz de inhibir potenteamente la CYP2D6, el sujeto que está tomando dicho fármaco puede transformarse en un metabolizador lento, es decir, puede experimentar un aumento en los niveles plasmáticos de un fármaco metabolizado por la CYP2D6 que se tome conjuntamente. La quinidina, la paroxetina, el bupropión y la fluoxetina son potentes inhibidores de la CYP2D6, y el uso de inhibidores potentes puede hacer que un paciente que es un metabolizador rápido de la CYP2D6 se convierta en un metabolizador lento fenotípico (De Leon J., Armstrong S. C., Cozza K. L. *Psychosomatics*; 47 (1): 75-85 (2006)). Un fenotipo de metabolizador lento de la CYP2D6 puede jugar un importante papel en la personalización de las dosis de risperidona (De León J., Susce M. T., Pan R. M., Wedlun P. J., Orrego M. L., Díaz F. J. *Pharmacopsychiatry*; 40 (3), 93-102 (2007)). Como un ejemplo adicional, el sertindol sufre un amplio metabolismo hepático por parte de la CYP2D6 y de la 3A4 en dos metabolitos principales. Los metabolizadores lentos de la CYP2D6 pueden presentar una reducción en el aclaramiento del sertindol del 50-67 %. La administración simultánea de sertindol y de inhibidores de la CYP2D6 debería usarse con una precaución extrema (Murdoch D., Keating G. M. *CNS Drugs*; 20 (3): 233-255 (2006)).

10

15

20 Por lo tanto es muy deseable, en vista de evitar interacciones farmacológicas no deseadas, tener compuestos que sean incapaces de inhibir las principales CYP humanas, en particular la CYP2D6, por ejemplo, en un marco de psicosis y de esquizofrenia, pero también en cualquier patología tratada con un fármaco que también sea un sustrato de la CYP2D6 (Foster A. Mobley E., Wang Z. *Pain Practice*; 7 (4): 352-356 (2007)).

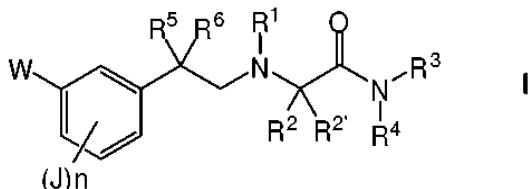
Descripción de la invención

25 El objeto de esta invención es una nueva clase de derivados de arilalquilamino carboxamida fluorados que son muy potentes como moduladores de los canales de sodio y/o de calcio, y por lo tanto útiles en la prevención, el alivio y la curación de una amplia variedad de patologías, incluyendo, pero no se limitan a, enfermedades psiquiátricas, neurológicas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales, gastrointestinales, en las que se han descrito los mecanismos anteriores con un papel patológico. Dichos compuestos también se caracterizan porque están sustancialmente exentos de cualquier efecto inhibidor de la CYP2D6 o muestran un efecto inhibidor de la CYP2D6 significativamente reducido.

30 En esta descripción y en las reivindicaciones, la expresión "modulador(es) de los canales de sodio y/o de calcio" significa compuestos capaces de bloquear las corrientes de sodio y/o de calcio de una forma dependiente de tensión y/o del uso.

35 En esta descripción y en las reivindicaciones, la expresión "sustancialmente exento de cualquier efecto inhibidor de la CYP2D6" significa que el compuesto muestra un valor de la IC_{50} [μM] en la prueba de inhibición del citocromo *in vitro* según el Ejemplo 10 que es mayor de 40, mientras que la expresión "efecto inhibidor de la CYP2D6 reducido" significa que los compuestos muestran un valor de la IC_{50} [μM] que es mayor de 20.

En particular, el objeto de la presente invención es un compuesto de general formula I



en la que:

40 W es un grupo A- $[(CH_2)_m-O]$ - en el que: m es cero, 1, 2 o 3; A es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; cicloalquilo (C_3-C_6); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre halo, metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilamino y dimetilaminometilo; tienilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro; furanilo; isoxazolilo, tiazolilo; piperidinilo; morfolinilo; piridinilo o pirimidinilo, estando los anillos de piridinilo y de pirimidinilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metoxi;

45 J es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4); alcoxi (C_1-C_4); o un grupo halo; n es 1 o 2;

R^1 es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C_1-C_4); o cicloalquilo (C_3-C_8);

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi

- (C₁-C₄); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o halo; bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o halo en el anillo de benceno; o R² y R^{2'} tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno (C₃-C₆).
- 5 R³
R⁴
R³ y R⁴ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);
es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); fenilo; ciclohexilo; o bencilo; o
tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de azetidinilo, de pirrolidinilo, de morfolinilo, de piperidinilo o de piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) alquilo (C₁-C₂), y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo alquilo (C₁-C₄), bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;
- 10 R⁵
R⁶ es hidrógeno o flúor; y
es flúor;
- 15 si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 El término "alquilo (C₁-C₄)" o la fracción "alquilo (C₁-C₄)" en los otros sustituyentes (por ejemplo, en los términos alcoxi) según se usa en esta descripción y en las reivindicaciones, cuando no se especifique de otro modo, identifica un radical o una fracción alquilo de cadena lineal o ramificada; algunos ejemplos de dichos radicales o fracciones incluyen, respectivamente: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo o metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi isobutoxi y terc-butoxi.
- 25 El término "alquilo (C₁-C₄)" cuando está sustituido con "entre uno y tres átomos de flúor" identifica a un radical alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 4 átomos de carbono en el que entre uno y tres de los átomos de hidrógeno unidos al mismo o a diferentes átomos de carbono están independientemente sustituidos por flúor. Algunos ejemplos representativos preferidos de este término son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo.
- 30 Los términos "cicloalquilo (C₃-C₆)" y "cicloalquilideno (C₃-C₆)" según se usan en esta descripción y en las reivindicaciones, cuando no se especifique de otro modo, identifican un radical o una fracción alquilo o alquilideno formadora de un ciclo; algunos ejemplos de dichos radicales o fracciones incluyen, respectivamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o ciclopentilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.
- 35 El término "halo", cuando no se especifique de otro modo en el presente documento, significa un radical de un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.
- 40 Cuando los compuestos de esta invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico, pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros individuales o de una mezcla de los mismos, la invención incluye en su ámbito todos los posibles isómeros ópticos individuales en su forma aislada de dichos compuestos y las mezclas de los mismos en cualquier proporción, por ejemplo, las mezclas racémicas. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las 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-toluenulfónico, metansulfónico, glutárico y similares.
- 45 Los compuestos de fórmula I son activos como moduladores de los canales de calcio y/o de sodio, y por lo tanto útiles en la prevención, el alivio y la curación de una amplia variedad de patologías, incluyendo, pero no se limitan a, enfermedades psiquiátricas, neurológicas, cardiovasculares, inflamatorias, oftálmicas, urogenitales y gastrointestinales, en las que se han descrito los mecanismos anteriores con un papel patológico, estando caracterizados dichos compuestos porque están sustancialmente exentos de cualquier efecto inhibidor de la CYP2D6 o porque muestran un efecto inhibidor de la CYP2D6 significativamente reducido.
- 50 Un grupo preferido de compuestos de fórmula I de esta invención comprende un compuesto en el que:
- 55 W es un grupo A-[(CH₂)_m-O]- en el que: m es cero, 1, 2 o 3; A es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; cicloalquilo (C₃-C₆); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; o tiazolilo J es independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₄; cloro; o flúor;
n es 1 o 2;
- 55 R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C₁-C₄); o cicloalquilo (C₃-C₆);
R² es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);
R^{2'} es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C₁-C₄); o un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C₁-C₄);
R³ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);
R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); fenilo; o ciclohexilo; o
R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un azetidinilo, un pirrolidinilo, un

morfolinilo, un piperidinilo o un piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) alquilo (C₁-C₂) y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo alquilo (C₁-C₄), bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;

- 5 R⁵ es hidrógeno o flúor; y
 R⁶ es flúor;

si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

Un grupo más preferido de compuestos de fórmula I comprende un compuesto en el que;

- 10 W es un grupo A-[(CH₂)_m-O]- en el que: m es 1 o 2; A es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o fluoro; o tiazolilo; J es independientemente hidrógeno; metilo; o flúor; n es 1 o 2

- 15 R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C₁-C₄);
 R² es hidrógeno; o metilo;
 R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un metoxi; o un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;
 20 R³ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);
 R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); fenilo; o ciclohexilo; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de azetidinilo, de pirrolidinilo, de morfolinilo, de piperidinilo o de piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) metilo y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo metilo, bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;
 25 R⁵ es hidrógeno o flúor; y
 R⁶ es flúor;

si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

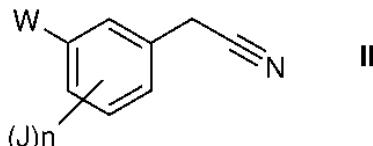
- 30 Lo más preferentemente, un compuesto de fórmula I según esta invención se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-1)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida (Ejemplo 1-2)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida (Ejemplo 1-3)
 35 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxi-4-metilfenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-4)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dibutil-acetamida; (Ejemplo 1-5)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-6)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-7)
 40 2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida; (Ejemplo 1-8)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-(3-fluorofenil)-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-9)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-(3-clorofenil)-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-10)
 45 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxi-2-fluorofenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-11)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-12)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-tiazol-2-il-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-13)
 50 2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-14)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-15)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida; (Ejemplo 1-16)
 55 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-17)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-18)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona; (Ejemplo 1-19)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona; (Ejemplo 1-20)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona; (Ejemplo 1-21)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-etanona; (Ejemplo 1-22)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-23)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida; (Ejemplo 1-24)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida; (Ejemplo 1-25)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-26)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-27)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-28)
 60 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-29)

- 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-30)
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-31)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietil-acetamida; (Ejemplo 1-32);
 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(2-fluorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 1-33)
 5 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-34)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-etanona; (Ejemplo 1-35)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-diisopropil-acetamida; (Ejemplo 1-36)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-ciclohexil-N-metil-acetamida; (Ejemplo 1-37)
 10 2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-38)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-[4-(fenilsulfonil)-piperazin-1-il]-etanona; (Ejemplo 1-39)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(indolin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-40)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-41)
 15 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(azetidin-1-il)-etanona; (Ejemplo 1-42)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida; (Ejemplo 2-1)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-metoxi-N,N-dimetil-propanamida; (Ejemplo. 2-2)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-propanamida; (Ejemplo 2-3)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-2-N,N-trimetil-propanamida; (Ejemplo 2-4)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-4-N,N-trimetil-pentanamida; (Ejemplo 2-5)
 20 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo. 3-1)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-3-metoxipropil]-amino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 3-2)
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-2-metoxietil]-amino{-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 3-3)
 2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 4-1)
 2-[2-Fluoro-2-[3-(3-clorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 4-2)
 2-[2-Fluoro-2-[3-(3-fluorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida; (Ejemplo 4-3)
- 25 si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable..

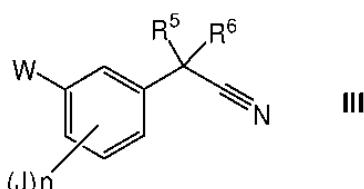
Los compuestos de fórmula I, objeto de la presente invención, se preparan según un procedimiento sintético que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula II



en la que

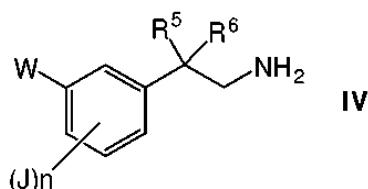
J, W y n tienen los mismos significados definidos en la anterior fórmula I, con un agente de fluoración adecuado, tal como N-fluorobencensulfonimidida, para dar un compuesto de fórmula III



35 en la que

J, W, n, R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados a los definidos en la anterior fórmula I

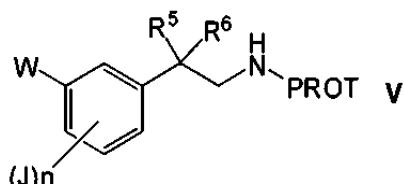
b) la reacción de un compuesto de fórmula III con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, para dar un compuesto de fórmula IV



en la que

W, J, n, R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados a los definidos en la anterior fórmula I;

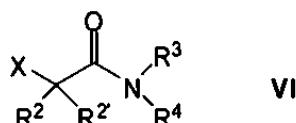
c) la protección del grupo amino de un compuesto de fórmula IV con un agente protector adecuado, tal como un di-terc-butoxi-dicarbonato, para dar un compuesto de fórmula V



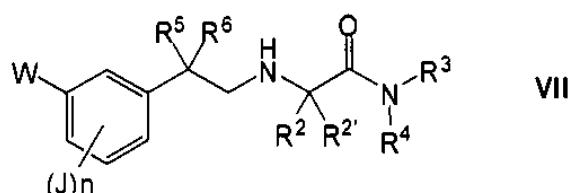
en la que

W, J, n, R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados a los definidos en la anterior fórmula I y PROT es un grupo protector de N adecuado, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo.

d) la reacción de un compuesto de fórmula V con una haloalquilamida adecuada de fórmula VI



en la que X es un átomo de halógeno y R², R^{2'}, R³, y R⁴ tienen el mismo significado al definido en la anterior fórmula I, mediante lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I en el que R¹ es hidrógeno. El compuesto de fórmula I en el que J, W, n, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ tienen los mismos significados que antes y R¹ tiene los mismos significados que antes, aparte de hidrógeno, puede prepararse a través de la reacción de un compuesto de fórmula VII



en la que

20 J, W, n, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵ y R⁶, tienen los mismos significados que en la anterior fórmula I, con un compuesto R¹-Z, en la que R¹ tiene los significados indicados anteriormente aparte del hidrógeno, y Z es un átomo de halógeno o un buen grupo saliente, por ejemplo, metansulfoniloxi, p-toluenulfoniloxi o trifluorometansulfoniloxi, en presencia de una base o con un compuesto carbonilo de la fórmula R⁷R⁸CO en presencia de un agente reductor, en la que R⁷ y R⁸ representan ambos hidrógeno o, tomados junto con el grupo carbonilo adyacente, representan un aldehído (C₂-C₄) alifático o una cetona (C₃-C₄) alifática, opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi (C₁-C₄), o R⁷ y R⁸ tomados junto con el grupo carbonilo adyacente representan una cetona (C₃-C₈) alicíclica.

25 Un compuesto de la invención puede ser convertido en otro compuesto de la invención. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I en el que W representa un radical bencilio puede ser transformado en el correspondiente derivado hidroxi mediante una hidrogenación catalítica y reaccionando después con un reactivo apropiado para sustituir la fracción original de bencilo por un grupo diferente, por ejemplo, un trifluorometilbencilo, un feniletilo, un trifluoroetilo, un ciclopentilo y un ciclopripilmetilo. Si se desea, un compuesto de la invención puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable y/o, si se desea, puede convertirse una sal en un compuesto libre y/o, si se desea, puede separarse una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros de los compuestos de la invención en los correspondientes isómeros ópticos individuales.

30 Los compuestos de fórmula II y VI están disponibles en el mercado o se preparan a partir de compuestos disponibles comercialmente según procedimientos bien conocidos.

35 Cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno (es decir, un compuesto de fórmula VII), la introducción de un radical R¹ que es distinto al hidrógeno definido anteriormente se lleva a cabo según los procedimientos convencionales para la preparación de aminas secundarias o terciarias, tales como técnicas de alquilación o de aminación reductora, como se ha descrito anteriormente. De acuerdo con una realización preferida

de la invención, dicha reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base, y más preferentemente, dicha base se selecciona entre K_2CO_3 , trietilamina y diisopropiletilamina.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, dicha aminación reductora con un compuesto R^7R^8CO , en la que R^7 y R^8 tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente, se lleva a cabo en presencia de un agente reductor seleccionado entre $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ y cianoborhidruro de (poliestirilmelil)-trimetilamonio.

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

La evaluación de la utilidad de la protección opcional, así como la selección del agente protector adecuado, según se lleva a cabo la reacción en la preparación de los compuestos de la invención, y el grupo funcional que va a ser protegido, están en el conocimiento habitual de la persona experta.

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

Para una referencia general con respecto al 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., 1991.

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

Para la preparación de un enantiómero o de un diastereoisómero individual, si fuera el caso, de un compuesto de fórmula I, dicho compuesto puede obtenerse a través de una síntesis controlada estéricamente o mediante el uso de reactivos que tienen la quiralidad apropiada o separan del isómero deseado de la mezcla enantiomérica o diastereoisomérica del mismo según los procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden obtenerse enantiómeros individuales ópticamente activos a partir de sus racematos mediante una cromatografía quiral o mediante su conversión en una mezcla de derivados diastereoisoméricos, separando los derivados diastereoisoméricos y restaurando los respectivos enantiómeros.

Los diastereoisómeros pueden ser separados de sus mezclas mediante las técnicas convencionales basadas en sus diferentes propiedades fisicoquímicas, tales como cromatografía, destilación o cristalización fraccionada.

25 Farmacología

Los compuestos de la invención pueden usarse para la preparación de un medicamento activo como modulador de los canales de sodio y/o de calcio frente a trastornos causados por disfunciones en los canales de calcio y/o de sodio operados por tensión que se caracterizan porque está sustancialmente exento de cualquier efecto inhibidor de la CYP2D6 o porque muestra un efecto inhibidor de la CYP2D6 significativamente reducido.

30 La actividad moduladora del canal de sodio de los derivados de fenilalquilamino fluorados se midió mediante un ensayo de entrada de sodio basado en fluorescencia (Tabla 1), a través de técnicas de pinzamiento zonal en líneas celulares constitutivas y/o transfectadas con Nav 1.3 (Tabla 2) y en neuronas corticales.

La inhibición de la CYP2D6 fue evaluada mediante la realización de estudios de inhibición *in vitro* mediante el uso de Supersomas, unos microsomas derivados de células de insecto infectadas por baculovirus; los baculovirus han sido modificados para que expresen uno o más ADNc de enzimas metabolizadoras de fármacos (Tabla 3).

35 La actividad analgésica *in vivo* de los compuestos anteriores fue evaluada en el "modelo de rata con coadyuvante completo de Freund" y en el "modelo de Bennett de dolor neuropático en ratas".

La actividad bloqueante del canal de sodio y la actividad anticonvulsiva *in vivo* se midieron mediante el uso de la "prueba de electrochoque máximo" en ratones (Tabla 4).

40 La actividad antimaníaca se midió mediante el uso del modelo de "hiperlocomoción inducida por anfetamina y clordiazepóxido en ratones".

Las actividades antiesquizofrénicas y antiadictivas fueron evaluadas mediante el uso de la "prueba de deterioro cognitivo en esquizofrenia" y de la "prueba de sensibilización del comportamiento inducida por cocaína" en ratas.

45 Para las enfermedades neurológicas se usaron como modelos las pruebas de "irritación aguda de vejiga por acético ácido en ratas" y la "irritación intermedia de vejiga por ciclofosfamida en ratas".

La actividad antimigráñosa se midió mediante el uso de la "prueba de la migraña" en ratas.

50 Dichas sustancias muestran también una "dependencia del uso y de la frecuencia", es decir, un aumento de bloqueo durante una elevada frecuencia de estimulación cuando existe una gran acumulación de los canales en el estado inactivado, tal como en unas condiciones patológicas neuronales. Funcionalmente, el bloqueo dependiente del uso da como resultado una depresión de la actividad neuronal a una elevada frecuencia de disparo y con una capacidad

de bloqueo normal a una tasa de disparo normal, lo que sugiere que los compuestos de esta invención pueden deprimir selectivamente la actividad anormal de los canales de calcio y/o de sodio, sin afectar a la actividad fisiológica, disminuyendo así los efectos depresores del SNC (Catterall W. A., Trends Pharmacol. Sci. 8: 57-65 (1987)).

- 5 Los compuestos de la invención son activos *in vivo* cuando se administran por vía oral o intraperitoneal en el intervalo de entre 0,1 y 100 mg/kg en diferentes modelos animales que se describen en lo sucesivo.

En vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o en el tratamiento del dolor neuropático. Algunos síndromes de dolor neuropático incluyen, y no se limitan a: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; 10 neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia, tal como neuralgia post-herpética y neuralgia del trigémino, neuralgia de Morton, causalgia; y el dolor resultante de un traumatismo físico, de una amputación, de un miembro fantasma, del cáncer, de toxinas o de afecciones inflamatorias crónicas; dolor central, tal como el observado en los síndromes talámicos, formas mixtas de dolor central y periférico tales como síndromes dolorosos regionales complejos (CRPS), denominados también distrofias simpáticas reflejas.

- 15 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento del dolor crónico. El dolor crónico incluye, y no se limita a, el dolor crónico causado por una inflamación o por una afección relacionada con una inflamación, artrosis, artritis reumatoide, una lesión o un traumatismo agudo, dolor en la parte superior de la espalda o dolor en la parte inferior de la espalda (resultante de una enfermedad medular sistémica, regional o primaria tal como una radiculopatía), dolor óseo (debido a artrosis, osteoporosis, metástasis óseas o razones desconocidas), dolor pélvico, 20 dolor asociado a lesiones en la médula espinal, dolor pectoral cardiaco, dolor pectoral no cardiaco, dolor central post-apoplejía, dolor miofascial, dolor drepanocítico, dolor canceroso, enfermedad de Fabry, dolor por SIDA, dolor geriátrico o dolor causado por cefalea, síndrome de la articulación temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes de compresión del plexo torácico, en particular artritis reumatoide y artrosis.

- 25 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento del dolor agudo causado por una lesión aguda, una enfermedad, lesiones de medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, esguinces y distensiones musculoesqueléticas, distensiones musculotendinosas, síndromes de dolor cervicobraquial, dispepsias, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o una cirugía (tal como una cirugía de corazón abierto o de derivación), dolor postoperatorio, dolor por litiasis renal, dolor de la vesícula biliar, dolor por colecistolitiasis, dolor obstétrico o dolor dental.

- 30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de cefaleas tales como migraña, cefalea tensional, migraña transformada o cefalea evolutiva, cefalea en brotes, así como trastornos de cefaleas secundarias tales como los derivados de infecciones, de trastornos metabólicos o de otras enfermedades sistémicas y otras cefaleas agudas, hemicranea paroxística y similares, que dan como resultado un empeoramiento de las anteriormente mencionadas cefaleas primarias y secundarias.

- 35 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de afecciones neurológicas tales como epilepsia, incluyendo epilepsia parcial simple, epilepsia parcial compleja, epilepsia secundaria generalizada, incluyendo adicionalmente crisis de ausencia, convulsiones mioclonicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas y convulsiones atónicas. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos de diversos orígenes tales como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones por demencia 40 tales como de los cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal y taupatías; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos; temblores hereditarios; otra degeneración espinocerebelosa y neuropatía de Charcot-Marie-Toot.

- 45 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos y de trastornos psiquiátricos. Algunos trastornos psiquiátricos incluyen, y no se limitan a, depresión mayor, distimia, manía, trastorno bipolar (tal como trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II), trastorno ciclotímico, ciclación rápida, ciclación ultradiana, hipomanía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos de la personalidad, trastornos de atención con o sin un comportamiento hiperactivo, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos debidos a una afección médica general, trastornos psicóticos inducidos por sustancias o un trastorno psicótico por lo demás no especificado, trastornos por 50 ansiedad, tales como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, trastorno de control de los impulsos, trastornos fóbicos, estados disociativos, y además, en la adicción al tabaco, a las drogas y al alcohol. En particular, trastornos bipolares, psicosis, ansiedad y adicciones.

- 55 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como vértigo, acufenos, espasmos musculares y otros trastornos que incluyen y no se limitan a enfermedades cardiovasculares (tales como arritmia cardiaca, infarto cardíaco o angina de pecho, hipertensión, isquemia cardiaca, isquemia cerebral) trastornos endocrinos (tales como acromegalia o diabetes insípida), enfermedades en las que la fisiopatología del trastorno implica una secreción celular excesiva o hipersecretora o de otro modo inapropiada de una sustancia endógena (tal como una catecolamina, una hormona o un factor de crecimiento).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento selectivo de la enfermedad hepática, tales como enfermedades inflamatorias hepáticas, por ejemplo, hepatitis vírica crónica B, hepatitis vírica crónica C, lesiones hepáticas por alcoholismo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo de un trasplante de hígado.

- 5 Los compuestos de la invención inhiben procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas corporales. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de procesos inflamatorios del sistema musculoesquelético, de los cuales la siguiente es una lista de ejemplos, pero no es exhaustiva de todos los trastornos objetivo: afecciones artríticas tales como espondilitis alquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, artrosis, osteoporosis, artritis psoriática, enfermedad reumática; trastornos que afectan a la piel y a los tejidos relacionados: eccema, psoriasis, dermatitis y afecciones inflamatorias tales como quemaduras solares; trastornos del sistema respiratorio: asma, rinitis alérgica y síndrome de distres respiratorio, trastornos pulmonares en los que está implicada la inflamación, tales como asma y bronquitis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastornos del sistema inmunitario y endocrino: periartritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, esclerodermia, miastenia gravis, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, encefalomiélitis, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal (GI) tales como trastornos inflamatorios del intestino que incluyen, pero no se limitan a, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinófila, o reservoritis resultante tras una proctocolectomía y una anastomosis post ileonatal, y síndrome del intestino irritable, incluyendo cualquier trastorno asociado con dolor abdominal y/o molestias abdominales tales como espasmo del píloro, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa, colitis por laxantes y dispepsia funcional; pero también para el tratamiento de la gastritis atrófica, la gastritis varialiforme, la colitis ulcerosa, la úlcera péptica, la pirosis y otros daños del tracto GI, por ejemplo, *Hporelicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesia, tal como gastroparesia diabética; y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD); emesis, diarrea e inflamación visceral.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del tracto genitourinario tales como vejiga hiperactiva, prostatitis (prostatitis crónica bacteriana y crónica no bacteriana), prostadinia, cistitis intersticial, incontinencia urinaria e hiperplasia prostática benigna, anexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis. 30 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 lesiones agudas del tejido ocular, degeneración macular o glaucoma, conjuntivitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y de tipo hiperfagia/purga; bulimia nerviosa, incluyendo los subtipos de tipo purga y de tipo no purga; obesidad; trastornos de alimentación compulsiva; trastorno de hiperfagia; y trastornos de la alimentación por lo demás no especificados.

Teniendo en consideración el hecho de que los compuestos de esta invención están sustancialmente exentos de cualquier efecto inhibidor de la CYP2D6 o muestran un efecto inhibidor de la CYP2D6 significativamente reducido, los compuestos de esta invención son particularmente útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente causados por disfunciones de los canales de sodio y/o de calcio operados por tensión en pacientes que se definen como metabolizadores lentos o que están tomando fármacos que son inhibidores de la CYP2D6.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden usarse ventajosamente junto con uno o más agentes terapéuticos distintos. Algunos ejemplos de agentes adecuados para una terapia adjunta incluyen un modulador del receptor de la serotonina incluyendo un agonista 5HT1B/1D, tal como un triptán (por ejemplo, sumatriptán o naratriptán); un agonista de adenosina A1; un antagonista de adenosina A2; un antagonista purinérgico P2X, un ligando de EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de la glicina; un modulador de AMPA; un antagonista de la sustancia P (por ejemplo, un antagonista NK1); un cannabinoid; un agonista del receptor nicotínico; un agonista adrenérgico alfa 1 o 2; paracetamol o fenacetina; un inhibidor de la 5-lipooxigenasa; un antagonista del receptor de leucotrienos; un DMARD (por ejemplo, metotrexato); gabapentina, pregabalina y los compuestos relacionados; L-dopa y/o agonistas de la dopamina; un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina); un fármaco antiepileptico estabilizante de las neuronas; un inhibidor de la captación monoaminérgica (por ejemplo, venlafaxina); un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz; un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico (NOS), tal como un inhibidor de la iNOS o de la nNOS; un capturador de radicales libres; un inhibidor de la agregación de la alfa-sinucleína; un inhibidor de la colinesterasa, un agente hipコレsterolemiant; un modulador de la alfa-secretasa; un modulador de la beta-secretasa; un inhibidor de la beta-amiloide; un inhibidor de la liberación o de la acción del factor de necrosis tumoral alfa; una terapia con anticuerpos, tal como una terapia con anticuerpos monoclonales; un agente antivírico, tal como un inhibidor nucleosídico (por ejemplo, lamivudina) o un modulador del sistema inmunitario (por ejemplo, interferón); un analgésico opioide, tal como morfina; un antagonista del receptor vanilloide; un analgésico, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y/o de la ciclooxigenasa 2; un anestésico local, tal como lidocaína y sus derivados; un

estimulante, incluyendo la cafeína; un antagonista H2 (por ejemplo, ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol); un antiácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio o de magnesio; un antiflatulento (por ejemplo, simeticona); un descongestivo (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina, nafazolina, xilometazolina,

5 propilhexedrina, o levo-desoxiefedrina); un antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dextrometorfano); un diurético; o un antihistamínico sedante o no sedante; un agente antipsicótico, incluyendo los antipsicóticos típicos y atípicos (por ejemplo, haloperidol, risperidona, clozapina); un antidepressivo tal como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, inhibidores de la MAO y fármacos antidepressivos tricíclicos; un psicoestabilizante (por ejemplo, litio, 10 lamotrigina, valproao); un agente ansiolítico (por ejemplo, benzodiazepinas, buspirona), antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos, morfina o derivados de morfina, otros bloqueantes de los canales de calcio o de sodio. Debe apreciarse que la presente invención también cubre el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticos distintos. Para dicho uso, los compuestos de fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) conjuntamente o secuencialmente.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles en medicamentos humanos y veterinarios. Debe apreciarse que, según se usan en el presente documento, los términos "tratamiento" o "tratar", siempre no se define específicamente de otro modo, incluyen la prevención, el alivio y la curación de la afección patológica, en particular, incluyen tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico. Los compuestos de la presente invención para un uso terapéutico preventivo en las patologías mencionadas anteriormente se usarán preferentemente como principios activos en una composición farmacéutica.

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

25 Consecuentemente, la expresión "terapéuticamente eficaz", cuando se refiere a una "cantidad", a una "dosis" o a una "dosificación" de los compuestos de esta invención, Se entiende como una "cantidad", una "dosis" o una "dosificación" de cualquiera de dichos compuestos suficiente para su uso tanto en el tratamiento de los síntomas establecidos como en el tratamiento profiláctico de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

30 Las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención puede ser administradas en diversas formas de dosificación de liberación inmediata y modificada, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o en película, soluciones, emulsiones y suspensiones líquidas; por vía rectal, en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, mediante formulaciones intramusculares y/o depot; mediante una inyección o una infusión intravenosa; por vía local y transdérmica en forma de un parche y un gel y una crema.

35 Algunos materiales portadores adecuados farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente inertes orgánicos y/o inorgánicos 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 y similares.

40 La composición que comprende los derivados de arilalquilaminocarboxamida fluorados de fórmula I como se han definido anteriormente puede ser esterilizada y puede contener componentes adicionales bien conocidos, tales como, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, por ejemplo, aceite de parafina, monooleato de manita, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, magnesio o estearato de calcio y/o polielenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, gomas arábigas, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa o polivinilpirrolidona; agentes desgregantes, por ejemplo, un almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden elaborarse de una forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, de granulación, de compresión, de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento en película.

45 La preparación de las composiciones farmacéuticas objeto de la invención puede llevarse a cabo según las técnicas habituales.

50 Las formulaciones orales comprenden formulaciones de liberación sostenida que pueden ser preparadas de una forma convencional, por ejemplo, mediante la aplicación de un recubrimiento entérico a comprimidos y gránulos. La dispersión líquida para una 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.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, goma de agar, alginato de sodio, pectina, metil celulosa, carboximetil celulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o las soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador

5 farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril, o preferentemente, pueden estar en forma de soluciones acuosas salinas isotónicas estériles.

10 Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de un polioxietilén éster de ácido graso de sorbitano o lecitina.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de arilquilaminocarboxamida fluorados de fórmula I como se han definido anteriormente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, un polvo para inyección, una cucharada, un supositorio y similares, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de uno o más principios activos, lo más preferentemente entre 1 y 10 mg.

20 Las dosis óptimas terapéuticamente eficaces que se van a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia y variarán, básicamente, según la dosis de la preparación, el modo de administración y el avance de la afección o el trastorno tratado. Además, los factores asociados con un sujeto en particular que se va a tratar, incluyendo la edad del sujeto, en peso, la dieta y el momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel apropiado terapéuticamente eficaz.

Parte experimental

Los espectros de RMN ¹H se almacenan en una solución de CDCl₃ o de DMSO-d₆ con un espectrómetro Varian Gemini 200 MHz. Los desplazamientos químicos se definen como δ con CDCl₃ o DMSO-d₆ y D₂O como patrones internos.

25 Los análisis de HPLC / EM se llevan a cabo con un instrumento Gilson mediante la utilización de una columna X-Terra RP18 (5 μm, de 4,6 x 50 mm) acoplada a un detector de UV (a 220 nm) y un espectrómetro de masas Finnigan Aqa (electropulverización, modo de ionización positivo). Condiciones generales utilizadas para los análisis: caudal: 1,2 ml/min; temperatura de la columna: 50 °C; elución en gradiente de A/B (eluyente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua; eluyente B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo): un 5-95 % de B desde 0 hasta 8,0 minutos, un 95 % de B desde 8,0 hasta 9,5 minutos.

30 Las abreviaturas que se usan en la descripción de los Esquemas y de los Ejemplos que siguen son:

DCM: diclorometano

EtAc: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

35 PE: éter de petróleo

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DIPEA: diisopropiletilamina

NaH: hidruro de sodio

40 LiAlH₄: hidruro de litio y aluminio

CL / EM: cromatografía de líquidos / espectrometría de masas

TLC: cromatografía en capa fina

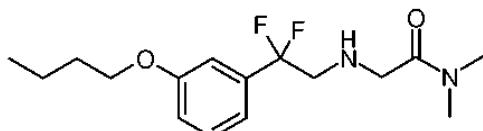
TA: temperatura ambiente

Boc₂O: dicarbonato de di-terc-butilo

Ejemplos

Para ilustrar mejor la invención se proporcionan los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1-1: 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

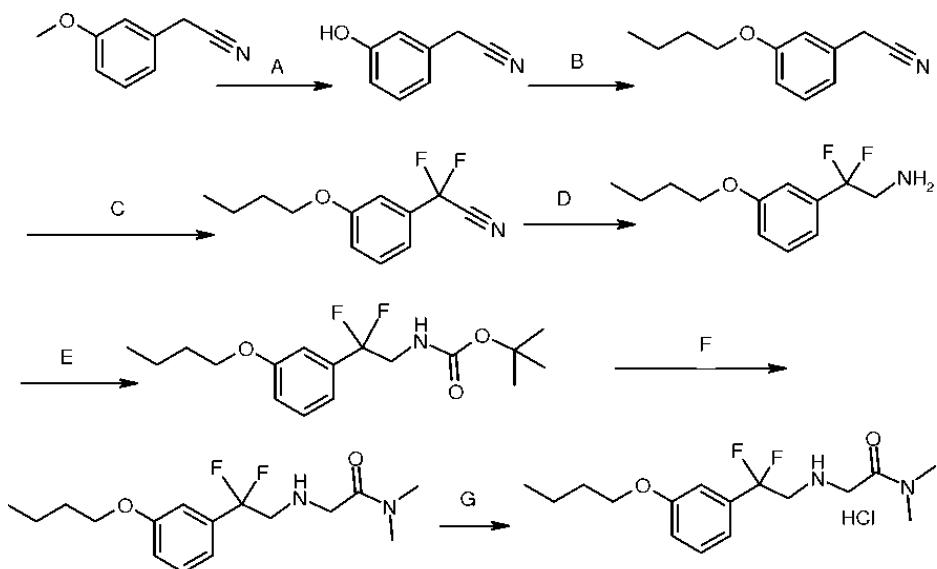


Fórmula: C₁₆H₂₄F₂N₂O₂

PM: 314,36

Proporción masa/carga: 315,36 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (s a, 2H), 7,47 (t, 1H), 6,98 - 7,29 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,62 - 1,82 (m, 2H), 1,34 - 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

El compuesto anterior se sintetiza según el Esquema 1

Esquema 1**Etapa A**

10 A una solución de 2-(3-metoxifenil) acetonitrilo (2 g; 13,59 mmol) en 13 ml de DCM seco) enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente una solución 1 M de BBr₃ en DCM (28,54 mmol; 28,54 ml) gota a gota. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte después en hielo, se añade agua y la fase orgánica se extrae tres veces con DCM, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico. Después de la evaporación, la mezcla en bruto se cromatografía en gel de sílice mediante el uso de PE/EtAc (80/20) como eluyente, produciendo 1,28 g (71 %) de 2-(3-hidroxifenil) acetonitrilo.

Etapa B

20 A una solución de 2-(3-hidroxifenil) acetonitrilo (2,29 g; 17,11 mmol) en DMF seca (25 ml), se añaden K₂CO₃ (7,08 g; 51,33 mmol), KI (0,61 g; 3,70 mmol) y 1-bromobutano (4,69 g; 3,69 ml; 34,22 mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante 5 horas y después a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con EtAc (150 ml) y se lava con salmuera (150 ml): la fase acuosa se acidifica con HCl 0,1 N y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtran y se evaporan. La mezcla en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente: 99/1 de PE/EtAc) produciendo, después de la evaporación, 3,07 g (95 %) de 2-(3-butoxifenil) acetonitrilo.

Etapa C

25 Una solución de 2-(3-butoxifenil) acetonitrilo (903 mg; 4,80 mmol) en THF seco (75 ml) se enfriá hasta -78 °C y se añade gota a gota terc-butil-litio (1,6 M en pentano; 6,6 ml; 10,56 mmol) mientras se mantiene la temperatura interna a entre -75 °C y -78 °C. La solución se agita durante 10 minutos a -78 °C, después se añade una solución de N-fluorobencensulfonimidida (N-FSI; 3,78 g; 12,00 mmol) en THF seco (12 ml) en 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 2 horas y después se inactiva con HCl 0,01 N a -78 °C y se lleva hasta la temperatura ambiente. Después se añade acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se evapora. El precipitado de 1,79 g del producto secundario de bencensulfonimidida (sólido de color blanco) se retira mediante una filtración. La solución se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico. Después de la evaporación, el residuo en bruto se cromatografía ultrarrápidamente (eluyente; éter de petróleo/acetato de etilo, 99,5/0,5 después PE de petróleo/EtAc, 99/1) para dar 559 mg (52 %) de 2,2-difluoro-[2-(3-metoxifenil)] acetonitrilo puro y 355 mg adicionales del mismo producto que van a ser purificados adicionalmente.

Etapa D

- 5 Se agita una solución de AlCl_3 (400 mg; 3,00 mmol) en etil éter seco (6 ml) a 0 °C durante 30 minutos. A esta mezcla se añade una suspensión enfriada previamente (0 °C) de LiAlH_4 (1 M en THF; 3,00 ml; 3,00 mmol). Despues de 5 minutos se añade una solución enfriada previamente (0 °C) de 2,2-difluoro-[2-(3-metoxifenil)] acetonitrilo en THF seco (9 ml). Despues de 2 horas a 0 °C la reacción se ha completado. La solución se inactiva con unas pocas gotas de NaHCO_3 saturado, se extrae tres veces con EtAc, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora. Se obtiene 2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil) etilamina (587 mg) y se usa en forma de un residuo en bruto en la siguiente Etapa E.

Etapa E

- 10 Se agitan 509 mg (2,22 mmol) de 2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil) etilamina en 41 ml de THF seco a la temperatura ambiente mientras se añaden di-terc-butildicarbonato (Boc_2O) y Et_3N . La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de PE/EtAc, 97/3, como eluyente. Se obtuvo N-(terc-butoxicarbonil)-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil) etilamina en forma de un sólido de color blanquecino (481 mg, 66 %).

Etapa F

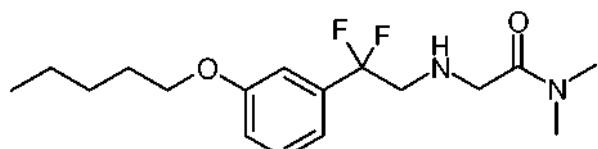
- 15 Se disuelven 150 mg (0,46 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil) etilamina en DMF seca (2,5 ml) y la solución se enfriá hasta 0 °C. Se añade NaH (al 60 % en aceite mineral; 22 mg; 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0 °C y durante otros 10 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfriá de nuevo hasta 0 °C, después se añade N,N-dimetilcloroacetamida (73 mg; 0,60 mmol) y se continúa la agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente. La reacción se inactiva con agua, se extrae tres veces con EtAc, se lava con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía ultrarrápidamente en gel de sílice (eluyente: DCM/EtAc, desde 98/2 hasta 95/5). Se obtiene 2-[N-(terc-butoxicarbonil)-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida (165 mg; 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa G

- 25 Se disuelve 2-[N-(terc-butoxicarbonil)-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida (160 mg; 0,39 mmol) en DCM (5 ml), después se añaden 0,6 ml (2,4 mmol) de HCl 4 M en dioxano y la mezcla de reacción se deja reposar durante una noche. Se añaden 2 eq (0,2 ml) adicionales de HCl 4 M en dioxano (total 0,8 ml) y la mezcla se agita durante una noche. El disolvente se evapora, se añade éter dietílico y después se evapora para dar 139 mg (100 %) de un sólido de color blanco, el 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-1).

Ejemplos 1-2 hasta 1-42. Estos compuestos se preparan según el mismo procedimiento descrito en el Esquema 1 mediante el uso de los reactivos adecuados.

Ejemplo 1-2: 2-[2,2-difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;



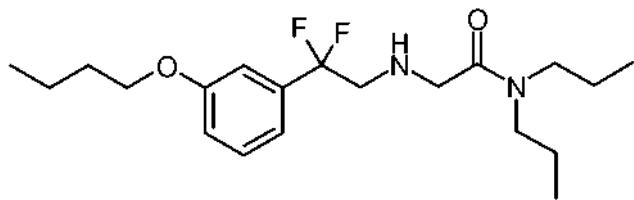
- 35 Fórmula: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

PM: 328,41

Proporción masa/carga: 329,25 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,37 (s a, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,02 - 7,24 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,74 (c, 2H), 1,28 - 1,50 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

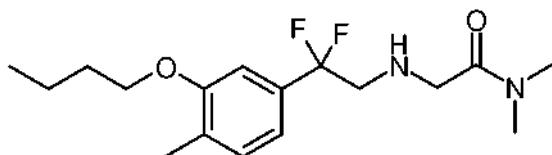
- 40 **Ejemplo 1-3:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula. $C_{20}H_{32}F_2N_2O_2$

PM: 370,49

Proporción masa/carga: 371,10 (MH+, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

- 5 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,84 (s a, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,02 - 7,26 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 2H), 3,06 - 3,19 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,37 - 1,61 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,86 (t, 3H), 0,64 (t, 3H).

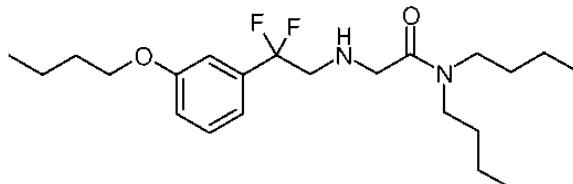
Ejemplo 1-4: 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxi-4-metilfenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: $C_{17}H_{26}F_2N_2O_2$

PM: 328,41

Proporción masa/carga: 329,08 (MH+, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,44 (s a, 2H), 7,15 - 7,17 (tdd, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,77 (tt, 2H), 1,40 (tq, 2H), 0,88 (t, 3H).

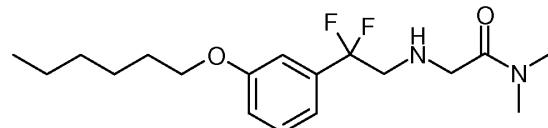
- 15 **Ejemplo 1-5:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dibutil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: $C_{22}H_{36}F_2N_2O_2$

PM: 398,54

Proporción masa/carga: 399,33 (MH+, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

- 20 **Ejemplo 1-6:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

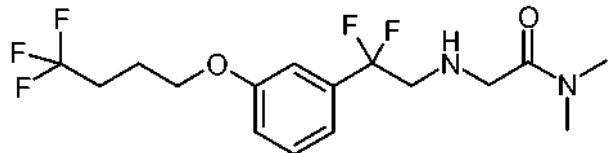
Fórmula. $C_{18}H_{28}F_2N_2O_2$

PM: 342,43

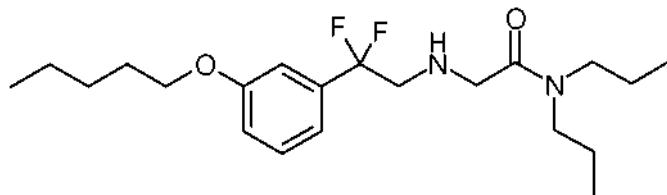
Proporción masa/carga: 343,31 (MH+, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

- 25 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,47 (s a, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,03 - 7,24 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,64 - 1,81 (m, 2H), 1,36 - 1,54 (m, 2H), 1,22 - 1,37 (m, 4H); 0,89 (t, 3H).

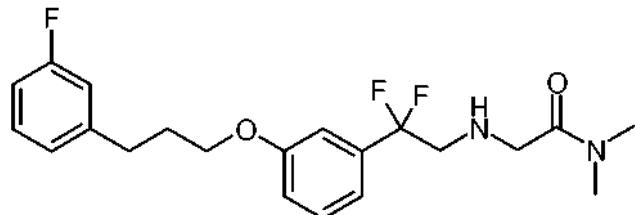
Ejemplo 1-7: 2-[2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: C₁₆H₂₁F₅N₂O₂

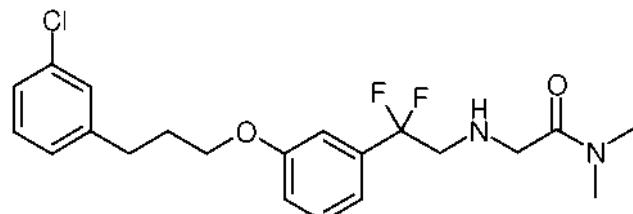
PM: 368,35

Proporción masa/carga: 369,20 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C)5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,41 (s a, 2H), 7,43 - 7,58 (m, 1H), 6,99 - 7,29 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,31 - 2,48 (m, 2H), 1,86 - 2,09 (m, 2H), 1,22 - 1,37 (m, 4H); 0,89 (t, 3H).**Ejemplo 1-8:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: C₂₁H₃₄F₂N₂O₂

10 PM: 384,51

Proporción masa/carga: 385,22 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,82 (s a, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,03 - 7,29 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 2H), 3,06 - 3,19 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,37 - 1,61 (m, 4H), 0,92 (t, 3H), 0,87 (t, 3H), 0,63 (t, 3H).15 **Ejemplo 1-9:** 2-[2,2-difluoro-2-[3-(3-fluorofenil)-propoxi]-fenil]-etilamino-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: C₂₁H₂₅F₃N₂O₂

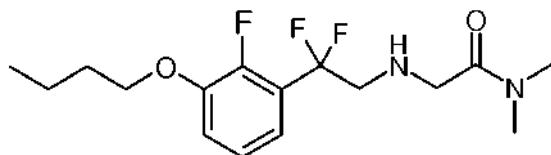
PM: 394,44

Proporción masa/carga: 395,19 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).20 **Ejemplo 1-10:** 2-[2,2-difluoro-2-[3-(3-(3-clorofenil)-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: C₂₁H₂₅ClF₂N₂O₂

PM: 410,90

Proporción masa/carga: 411,75 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

Ejemplo 1-11; 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxi-2-fluorofenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

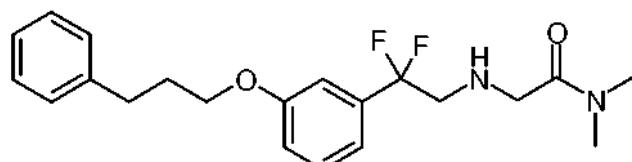


Fórmula: $C_{16}H_{23}F_3N_2O_2$

PM: 332,37

5 Proporción masa/carga: 33,15 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

Ejemplo 1-12; 2-[2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

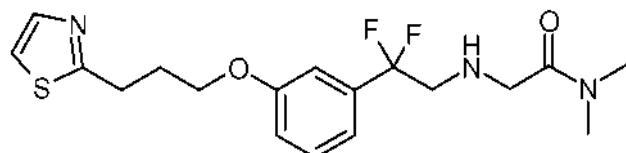


Fórmula: $C_{21}H_{26}F_2N_2O_2$

PM: 376,45

10 Proporción masa/carga: 377,28 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

Ejemplo 1-13; 2-[2,2-difluoro-2-[3-(3-tiazol-2-il-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

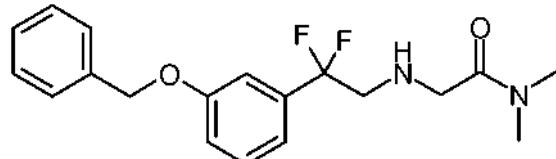


Fórmula: $C_{18}H_{23}F_2N_3O_2S$

15 PM: 383,46

Proporción masa/carga: 384,22 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

Ejemplo 1-14; 2-[2,2-difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;



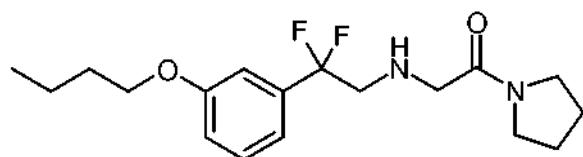
Fórmula: $C_{19}H_{22}F_2N_2O_2$

20 PM: 348,40

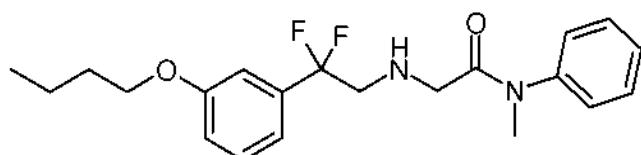
Proporción masa/carga: 349,22 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C),

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,40 (s a, 1H), 7,29 - 7,60 (m, 6H), 7,09 - 7,29 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

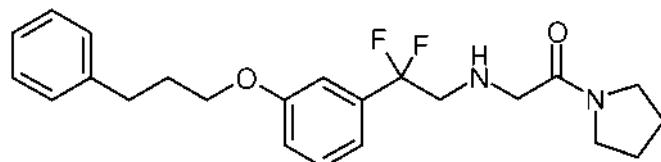
Ejemplo 1-15; 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula. $C_{18}H_{26}F_2N_2O_2$

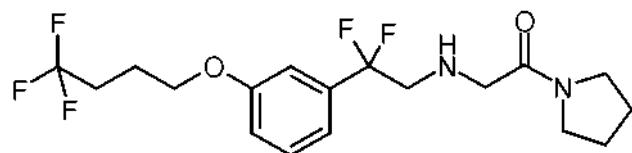
PM: 340,42

Proporción masa/carga: 341,02 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,34 (s a, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,07 - 7,21 (m, 3H), 4,03 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,36 (t, 4H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).**Ejemplo 1-16;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: $C_{21}H_{26}F_2N_2O_2$

10 PM: 376,45

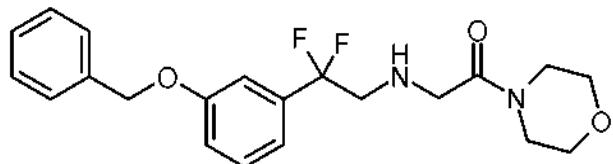
Proporción masa/carga: 347,23 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).**Ejemplo 1-17;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino}-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato;Fórmula: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_2$

15 PM: 402,49

Proporción masa/carga: 403,26 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C).**Ejemplo 1-18;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino}-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;Fórmula: $C_{18}H_{23}F_5N_2O_2$

20 PM: 394,39

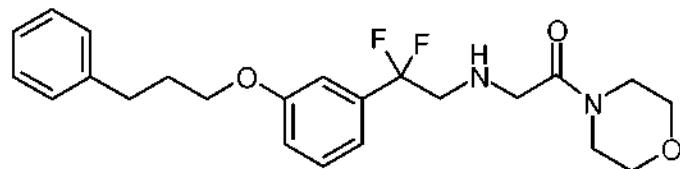
Proporción masa/carga: 395,23 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,48 (s a, 2H), 7,35 - 7,61 (m, 1H), 7,01 - 7,26 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,28 - 3,40 (m, 4H), 2,33 - 2,48 (m, 2H), 1,68 - 2,04 (m, 6H).**Ejemplo 1-19;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-benciloxi-fenil)-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: $C_{21}H_{24}F_5N_2O_3$

PM: 390,43

Proporción masa/carga: 391,22 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

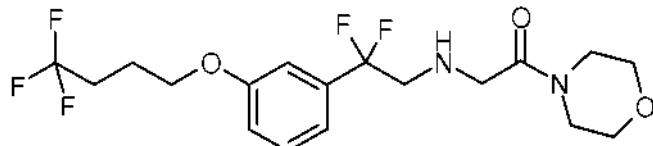
- 5 **Ejemplo 1-20;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino}-1-(morfolin-4-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_3$

PM: 418,49

Proporción masa/carga: 419,18 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

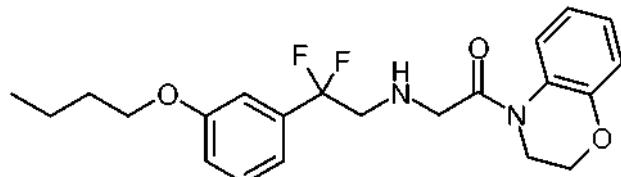
- 10 **Ejemplo 1-21;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino}-1-(morfolin-4-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: $C_{18}H_{23}F_5N_2O_3$

PM: 410,39

- 15 Proporción masa/carga: 411,22 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C),
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,70 (s a, 2H), 7,50 (t, 1H), 6,88 - 7,37 (m, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,54 - 3,67 (m, 4H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 3,32 - 3,44 (m, 2H), 2,32 - 2,47 (m, 2H), 1,86 - 2,06 (m, 2H).

- Ejemplo 1-22;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino] 1-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-etanona, clorhidrato;



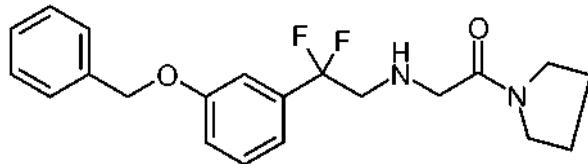
20

Fórmula: $C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$

PM: 404,46

Proporción masa/carga: 405,29 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

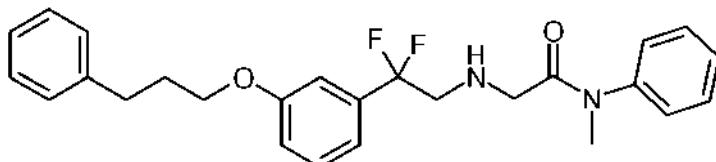
- Ejemplo 1-23;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: C₂₁H₂₄F₂N₂O₂

PM: 374,43

Proporción masa/carga: 375,27 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

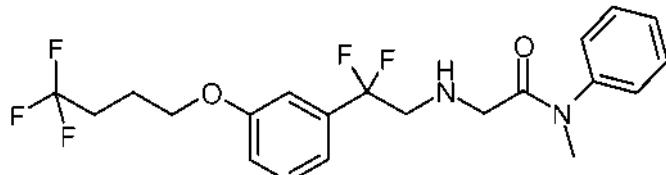
- 5 **Ejemplo 1-24;** 2-(2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino)-N-metil-N-fenil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: C₂₆H₂₈F₂N₂O₂

PM: 438,52

Proporción masa/carga: 439,38 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

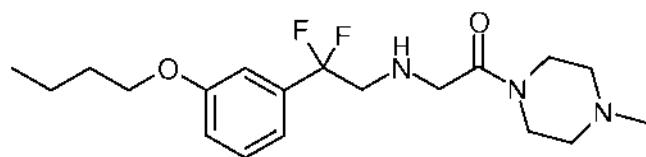
- 10 **Ejemplo 1-25;** 2-(2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino)-N-metil-N-fenil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: C₂₁H₂₃F₅N₂O₂

PM: 430,42

Proporción masa/carga: 431,29 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

- 15 **Ejemplo 1-26;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona, clorhidrato;

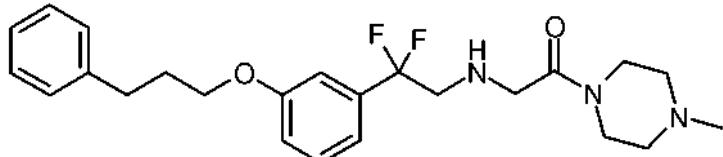
Fórmula: C₁₉H₂₉F₂N₃O₂

PM: 369,46

Proporción masa/carga: 370,07 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C),

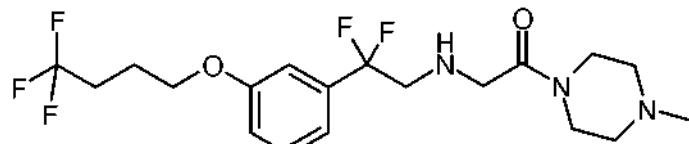
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 - 7,49 (m, 1H), 6,92 - 7,18 (m, 3H), 4,04 (t, 2H), 3,62 - 3,85 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,87 - 3,19 (m, 8H), 2,69 (s, 3H), 1,61 - 1,84 (m, 2H), 1,48 (dc, 2H), 0,96 (t, 3H).

- Ejemplo 1-27;** 2-(2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona, clorhidrato;



Fórmula: C₂₄H₃₁F₂N₃O₂

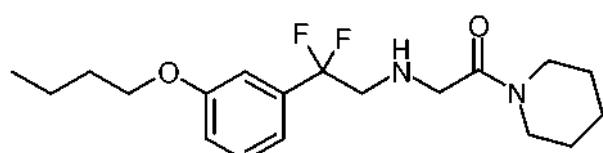
PM: 431,53

Proporción masa/carga: 431,37 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C).**Ejemplo 1-28;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino}-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona, clorhidrato;

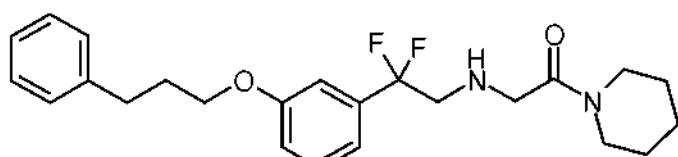
5

Fórmula: C₁₉H₂₆F₅N₃O₂

PM: 423,43

Proporción masa/carga: 424,28 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,56 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 7,37 - 7,60 (m, 1H), 6,99 - 7,28 (m, 3H), 4,29 - 4,59 (m, 1H), 4,16 - 4,30 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,87 - 3,94 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 2,33 - 2,47 (m, 2H), 1,85 - 2,06 (m, 2H).**Ejemplo 1-29;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato;Fórmula: C₁₉H₂₈F₂N₂O₂

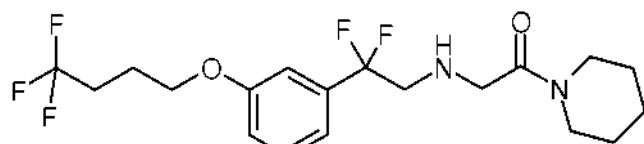
15 PM: 354,44

Proporción masa/carga: 355,03 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C),RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,37 (s a, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,04 - 7,21 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 3,21 - 3,32 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 2H), 1,33 - 1,66 (m, 8H), 0,95 (t, 3H).**Ejemplo 1-30;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino}-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

20

Fórmula: C₂₄H₃₀F₂N₂O₂

PM: 416,52

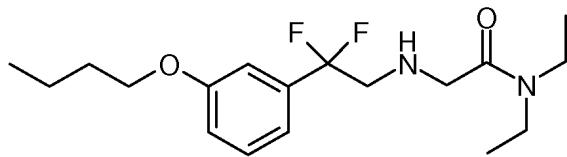
Proporción masa/carga: 417,34 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 350 °C).**Ejemplo 1-31;** 2-{2,2-difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino}-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

25

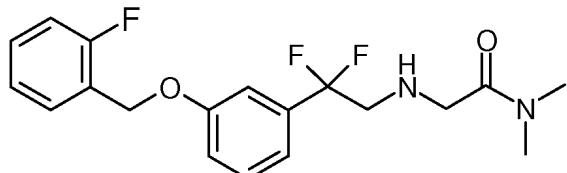
Fórmula: C₁₉H₂₅F₅N₂O₂

PM: 408,41

Proporción masa/carga: 408,07 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 350 °C).**Ejemplo 1-32;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: $C_{18}H_{23}F_2N_2O_2$

PM: 342,43

Proporción masa/carga: 343,05 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 350 °C)5 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,47 (t, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 3H), 4,03 (t, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,34 (c, 2H), 3,24 (c, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 2H), 1,36 - 1,55 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).**Ejemplo 1-33;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-(2-fluorobenciloxy)fenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: $C_{19}H_{21}F_3N_2O_2$

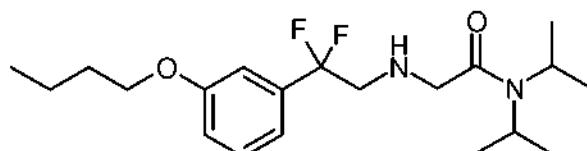
10 PM: 366,39

Proporción masa/carga: 367,18 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C).**Ejemplo 1-34;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-etanona, clorhidrato;Fórmula: $C_{21}H_{32}F_2N_2O_2$

PM: 382,50

15 Proporción masa/carga: 383,34 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 350 °C).**Ejemplo 1-35;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-etanona, clorhidrato;Fórmula: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_2$

PM: 402,49

20 Proporción masa/carga: 403,22 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).**Ejemplo 1-36;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-diisopropil-acetamida, clorhidrato;Fórmula: $C_{20}H_{32}F_2N_2O_2$

PM: 370,49

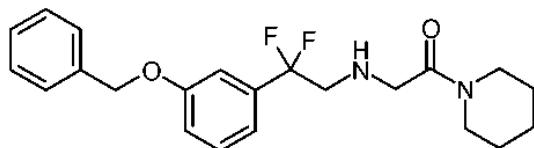
25 Proporción masa/carga: 371,19 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).**Ejemplo 1-37;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-ciclohexil-N-metilacetamida, clorhidrato;

Fórmula: C₂₁H₃₂F₂N₂O₂

PM: 382,0

Proporción masa/carga: 383,31 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

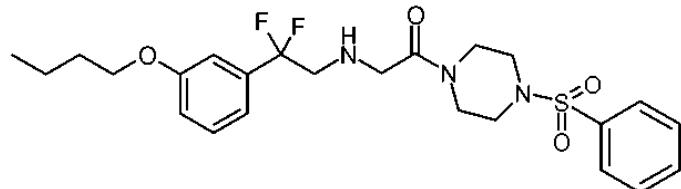
- 5 **Ejemplo 1-38;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-bencioxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: C₂₁H₃₂F₂N₂O₂

PM: 388,46

Proporción masa/carga: 389,21 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

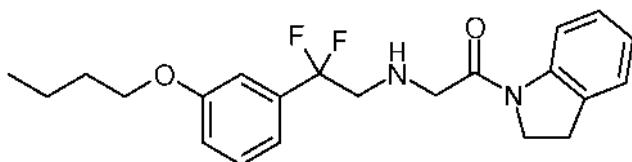
- 10 **Ejemplo 1-39;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-[4-(fenilsulfonil)-piperazin-1-il]-etanona, clorhidrato;

Fórmula: C₂₄H₃₁F₂N₃O₄S

PM: 495,59

Proporción masa/carga: 496,24 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

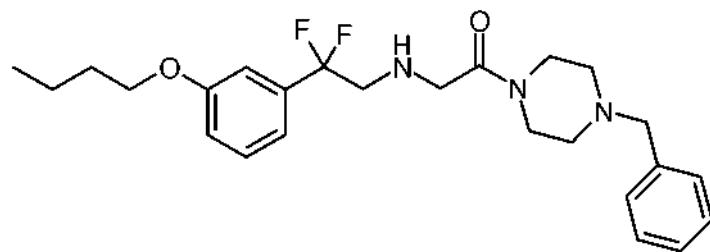
- 15 **Ejemplo 1-40;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(indolin-1-il)-etanona, clorhidrato;

Fórmula: C₂₂H₂₆F₂N₂O₂

PM: 388,46

Proporción masa/carga: 389,25 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

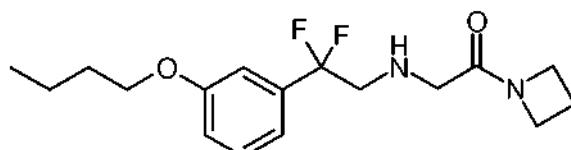
- 20 **Ejemplo 1-41;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-etanona, diclorhidrato;

Fórmula: $C_{25}H_{33}F_2N_3O_2$

PM: 445,56

Proporción masa/carga: 446,34 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

- 5 **Ejemplo 1-42:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(azetidin-1-il)-etanona, clorhidrato;

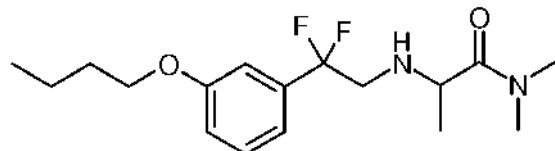
Fórmula: $C_{17}H_{24}F_2N_2O_2$

PM: 326,39

Proporción masa/carga: 327,13 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),

- 10 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,31 - 7,46 (m, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 3H), 4,01 (t, 4H), 3,84 (t, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 3,104 (dc, 2H), 2,18 (dt, 2H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,45 (dc, 2H), 0,94 (t, 3H).

- Ejemplo 2-1:** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida, clorhidrato;

Fórmula: $C_{17}H_{26}F_2N_2O_2$

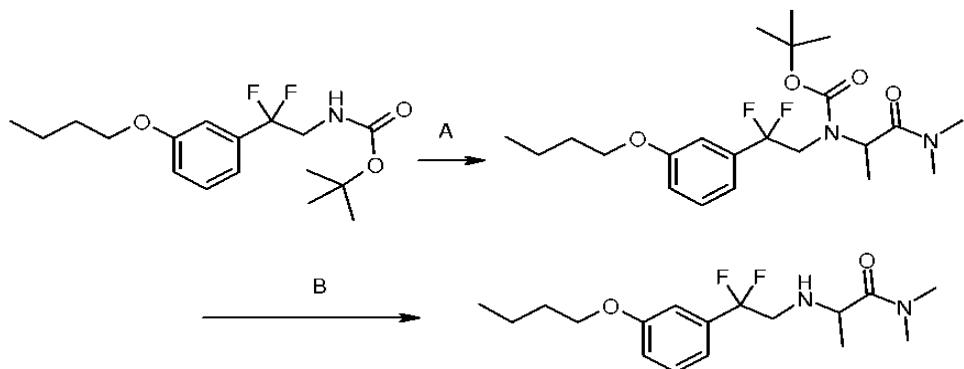
- 15 PM: 328,41

Proporción masa/carga: 329,02 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,48 (s a, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,04 - 7,24 (m, 3H), 4,24 - 4,51 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,71 - 3,95 (m, 1H), 3,51 - 3,71 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,62 - 1,82 (m, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,34 - 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

- 20 El compuesto anterior se sintetizó según el Esquema 2

Esquema 2



Etapa A

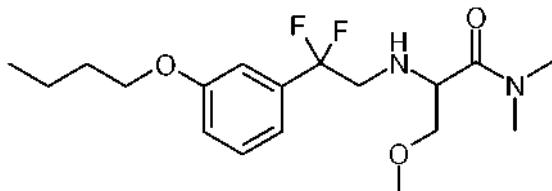
Se disuelven 75 mg (0,23 mmol) de N-terc-butoxicarbonil-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamina en DMF seca (5 ml). La solución se enfria hasta 0 °C y se añade NaH (6,7 mg; 1,2 eq). La solución se agita a la TA durante 10 min, después se enfría de nuevo hasta 0 °C y se añade 2-cloro-N,N-dimetilpropanamida (31 mg; 0,23 mmol). Despues de 5 horas se añaden 1,2 eq adicionales de NaH (6,7 mg). La mezcla de reacción se agita durante una noche a la TA, después se inactiva con agua, se evapora, el residuo se recoge con agua y EtAc. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae tres veces con EtAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan. El residuo en bruto resultante se cromatografía ultrarrápidamente (eluyente: éter de petróleo/EtAc, desde 9/1 hasta 8/2). Se obtiene 2-[N-terc-butoxicarbonil-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamida (84 mg; 81 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa B

Se disuelven 84 mg (0,196 mmol) de 2-[N-terc-butoxicarbonil-2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamida en 3 ml de DCM y se añaden 0,49 ml (1,96 mmol; 10 eq) de una solución de HCl 4 M en dioxano. Despues de 8 horas, se añaden 10 eq (0,49 ml) adicionales de HCl 4 M en dioxano y la mezcla se agita durante una noche. Se añaden 5 eq (0,245 ml) adicionales de HCl 4 M en dioxano y la mezcla se agita durante 24 horas adicionales. La solución se evapora, el residuo de color blanco se resuspende en éter dietílico y después se evapora dos veces. El residuo se cromatografía ultrarrápidamente en gel de sílice (DCM/MeOH, 1/1 como eluyente seguido de MeOH/NH₃ conc., 95/5) y se aísla la base libre 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamida en forma de un líquido de color amarillo pálido. El compuesto se disuelve en DCM (3 ml) y se añade HCl 4 M en dioxano para llevar la solución a pH 2. La mezcla se agita durante 10 minutos y después se evapora. El residuo de color blanco se recoge con éter y se evapora dos veces. Se obtienen 45 mg (49 %) de 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetilpropanamida, clorhidrato (Ejemplo 2-1).

Ejemplos 2-2 hasta 2-5. Estos compuestos se preparan según el procedimiento descrito en el Esquema 2.

Ejemplo 2-2; 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-metoxi-N,N-dimetil-propanamida;



25

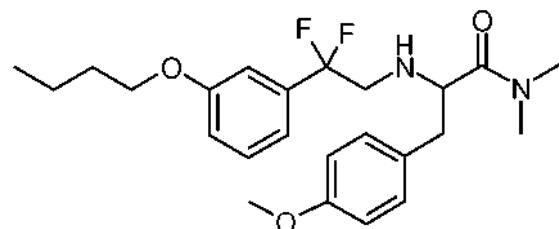
Fórmula: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

PM: 358,43

Proporción masa/carga: 359,40 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 15 V, 400 °C),

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,39 - 7,59 (m, 1H), 7,06 - 7,21 (m, 3H), 4,64 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,58 - 3,87 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,59 - 1,81 (m, 2H), 1,36 - 1,57 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 2-3; 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-propanamida, clorhidrato;

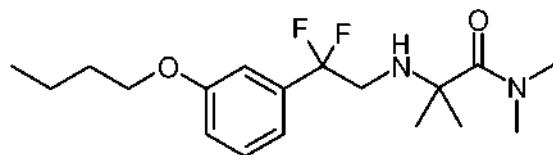


Fórmula: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

PM: 434,53

Proporción masa/carga: 435,36 (MH^+ , ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C).

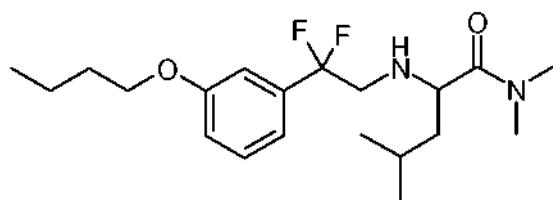
Ejemplo 2-4; 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-2-N,N-trimetil-propanamida, clorhidrato;

Fórmula: C₁₈H₂₈F₂N₂O₂

PM: 342,43

Proporción masa/carga: 342,31 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

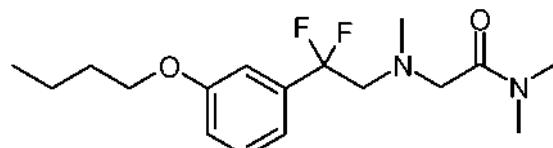
- 5 **Ejemplo 2-5;** 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-4-N,N-trimetil-pantanamida, clorhidrato;

Fórmula: C₂₀H₃₂F₂N₂O₂

PM: 370,49

Proporción masa/carga: 371,33 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C).

- 10 **Ejemplo 3-1;** 2-[(2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

Fórmula: C₁₇H₂₆F₂N₂O₂

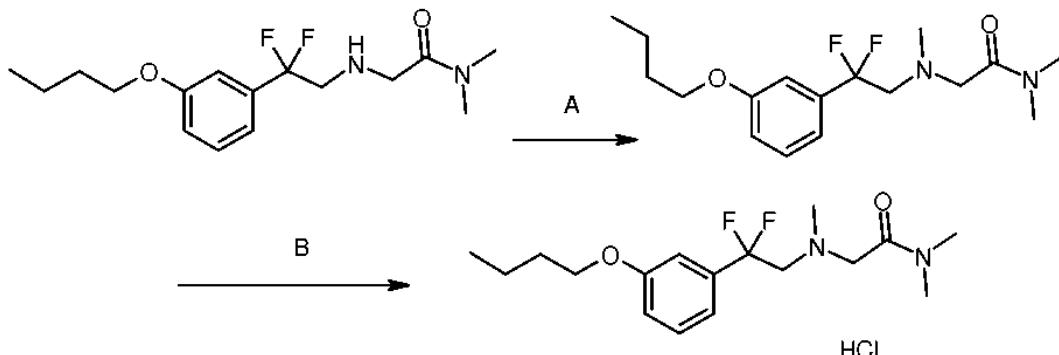
PM: 328,41

Proporción masa/carga: 329,17 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,45 (t, 1H), 7,04 - 7,18 (m, 3H), 4,03 (t, 2H), 3,73 - 3,91 (m, 2H), 3,70 - 4,13 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,62 - 1,82 (m, 2H), 1,37 - 1,57 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

El compuesto anterior se sintetiza según el **Esquema 3**

Esquema 3



- 20 **Ejemplos 3-2 hasta 3-3.** Estos compuestos se preparan según el procedimiento descrito en el **Esquema 3**.

Etapa A

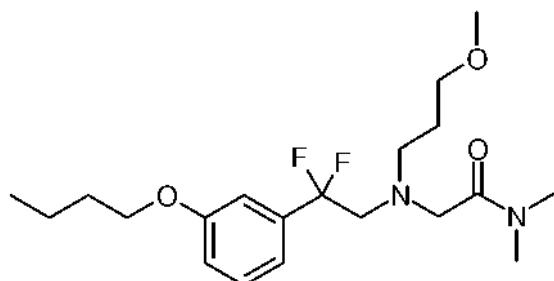
Se disuelven 107,5 mg (0,34 mmol) de la base libre de la 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida (véase el Ejemplo 1-1) en THF seco (10 ml). A esta solución se añaden secuencialmente formaldehído (solución al 36,5 % en agua, 52,1 µl; 0,69 mmol), ácido acético (2,5 ml) y MP-CNBH₃ (2,3 mmol/g; 325 mg; 0,75

mmol). Después de agitar 1 hora la reacción se ha completado. Después de una agitación adicional durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se evapora. El residuo en bruto se cromatografía ultrarrápidamente en gel de sílice mediante el uso de DCM/MeOH (99,5/0,5) como eluyente. Se obtienen 73,1 mg (65 %) de un líquido de color amarillo pálido de 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino-N,N-dimetil-acetamida.

5 **Etapa B**

Se agita una solución de 73,1 mg de 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino-N,N-dimetil-acetamida en DCM (3 ml) y se añaden unas pocas gotas de HCl 4 M en dioxano hasta que se alcanza un pH de 2. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y después se evapora. El residuo sólido de color blanco se suspende en Et₂O y se evapora dos veces para producir 77,4 mg (96 %) del sólido de color blanco de 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-1).

Ejemplo 3-2: 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-(3-metoxipropil)-amino-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

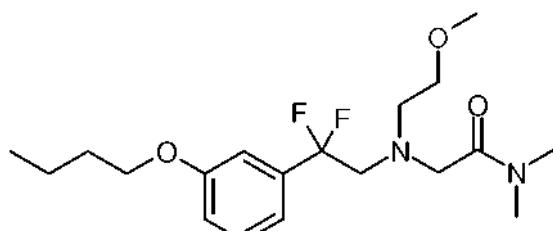


Fórmula: C₂₃H₃₂F₂N₂O₃

PM: 386,49

15 Proporción masa/carga: 387,28 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6 + TFA) δ ppm 7,38 - 7,50 (m, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 3,98 - 4,11 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,36 - 1,54 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 3-3: 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-(2-metoxietil)-amino-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;



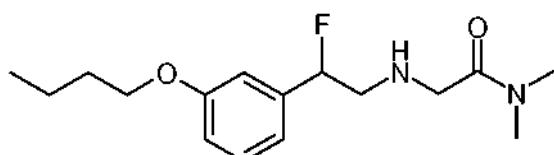
20

Fórmula: C₁₉H₃₀F₂N₂O₃

PM: 372,46

Proporción masa/carga: 373,30 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 400 °C),
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6+TFA) δ ppm 7,38 (t, 1H), 6,95 - 7,11 (m, 3H), 4,01 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,35 - 1,52 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 4-1: 2-[2-fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;



Fórmula: C₁₆H₂₅FN₂O₂

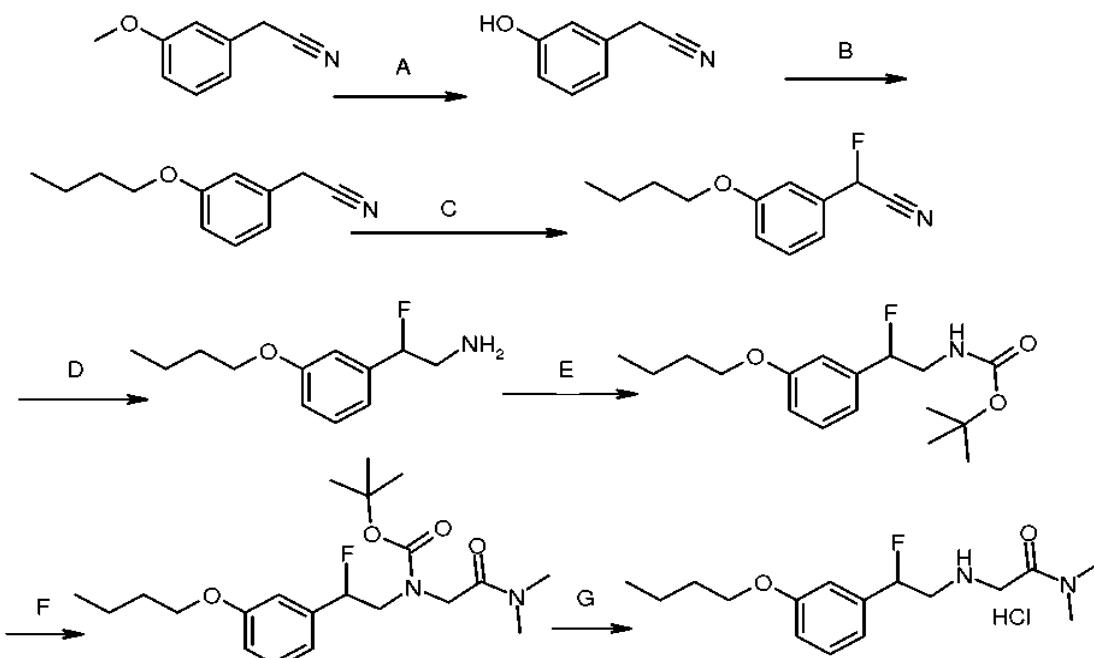
PM: 296,39

30 Proporción masa/carga: 297,04 (MH⁺, ESI pos, 3,2 KV, 25 V, 350 °C)
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,35 (s a, 2H), 7,22 - 7,487 (m, 1H), 6,83 - 7,07 (m, 3H), 5,97 (ddd, 1H), 4,10

(s, 2H), 4,004 (t, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,56 - 1,78 (m, 2H), 1,29 - 1,54 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

El compuesto anterior se sintetiza según el **Esquema 4**

Esquema 4



5

Etapa A

10 A una solución de 2-(3-metoxifenil) acetonitrilo (2 g; 13,59 mmol) en 13 ml de diclorometano seco (DCM) enfriado a 0 °C en una atmósfera inerte, se añade lentamente una solución 1 M de BBr_3 en DCM (28,54 mmol; 28,54 ml) gota a gota. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte a continuación en hielo, se añade agua y la fase orgánica se extrae tres veces con diclorometano, se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la evaporación, la mezcla en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de éter de petróleo/EtAc (80/20) como eluyente, proporcionando 1,28 g (71 %) de 2-(3-hidroxifenil) acetonitrilo.

Etapa B

15 A una solución de 2-(3-hidroxifenil) acetonitrilo (2,29 g; 17,11 mmol) en DMF seca (25 ml), se añaden K_2CO_3 (7,08 g; 51,33 mmol), KI (0,61 g; 3,70 mmol) y 1-bromobutano (4,69 g; 3,69 ml; 34,22 mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante 5 horas, y después a la temperatura ambiente durante una noche. Una TLC (DCM/EtAc, 95/5) no muestra la presencia del material de partida. Después de la evaporación, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (150 ml) y se lava con salmuera (150 ml dos veces): la fase acuosa se acidifica con HCl 0,1 N y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan. La mezcla en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, 99/1) produciendo, después de la evaporación, 3,07 g (95 %) de 2-(3-butoxifenil) acetonitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa C

25 Se añade gota a gota terc-butil-litio (1.268 μl ; 2,16 mmol) a una solución de 2-(3-butoxifenil) acetonitrilo (371 mg; 1,96 mmol) en THF (16 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color amarillo claro se volvió de color naranja y se continúa la agitación durante 1 hora. Se añade gota a gota una solución de N-fluorobencensulfonimidida (618 mg; 1,96 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se agita a -78 °C durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtAc, 9:1) no revela la presencia del material de partida y dos puntos apolares más. La reacción se inactiva a continuación mediante la adición de HCl 0,01 N, después se añade más agua y se extrae con DCM (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/EtAc, 99/1) proporcionando 217 mg (53 %) de 2-(3-butoxi-fenil)-2-fluoroacetonitrilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa D

A una solución de 2-(3-butoxifenil)-2-fluoroacetonitrilo (109 mg; 0,53 mmol) en THF seco (5 ml), se añade un complejo de borano y tetrahidrofurano (2,10 ml; 2,10 mmol) y la reacción se agita a 0 °C durante 2 horas y después a la TA durante 6 horas. Una CL / EM muestra una conversión prácticamente completa. La reacción se inactiva añadiendo lentamente a unas pocas gotas de EtOH y unas pocas gotas de HCl conc./EtOH (1:5) y se continúa la agitación durante 5 min. Después se añade DCM, seguido de NaHCO₃ acuoso al 5 %. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo en bruto se purifica mediante el uso de un cartucho SCX (eluyente: DCM/MeOH, desde 1/1 hasta MeOH/NH₃ ac. conc., 95/5) proporcionando 2-(3-butoxifenil)-2-fluoroetanamina (92 mg; 0,43 mmol; 83 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa E

Se añade DIPEA (0,106 ml; 0,61 mmol) a una solución de 2-(3-butoxifenil)-2-fluoroetanamina (92 mg; 0,43 mmol) y Boc₂O (0,121 ml; 0,52 mmol) en THF seco (6 ml), y la reacción se agita a la TA durante 2 horas. Una CL / EM muestra una conversión completa. Se añade DCM y la solución se lava con NaHCO₃ acuoso al 5 % y HCl 1 N, se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora para dar 2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethylcarbamato de terc-butilo (136 mg; 0,437 mmol; 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa F

Una solución de 2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethylcarbamato de terc-butilo (136 mg; 0,44 mmol) en DMF seca (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfriá hasta 0 °C y se añade hidruro de sodio (22,7 mg; 0,57 mmol). La mezcla se agita a la TA durante 10 min, después se enfriá de nuevo hasta 0 °C y se añade 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,054 ml; 0,524 mmol). La mezcla de reacción se agita a la TA durante 4 horas. Una CL / EM muestra una conversión muy lenta. Se añade hidruro de sodio adicional (38 mg; 0,96 mmol), seguido, después de 10 min, por 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,09 ml; 0,87 mmol). Se continúa la agitación durante 12 horas. Una CL / EM muestra una conversión prácticamente completa. El disolvente se evapora, se añade EtAc y la solución se lava con salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora. El residuo en bruto se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida (DCM/EtAc, desde 96/4 hasta 95/5) produciendo N-[2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethyl]-N-[(2-dimetilamino)-2-oxoetyl]-carbamato de terc-butilo (100 mg; 0,25 mmol; 58 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa G

Se agita una mezcla de N-[2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethyl]-N-[(2-dimetilamino)-2-oxoetyl]-carbamato de terc-butilo (96 mg; 0,24 mmol) y HCl 4 M en dioxano (363 µl; 1,45 mmol) en DCM seco (6 ml) a la TA durante 4 horas. Una CL / EM muestra una conversión completa. El disolvente se evapora, proporcionando 2-[2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethylamino]-N,N-dimetil-acetamida (50 mg; 0,17 mmol; 70 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido, que se tritura con EtAc, se filtra y se seca para dar 22,2 mg (0,067 mmol; 44 %) del sólido de color blanco 2-[2-(3-butoxifenil)-2-fluoroethylamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato.

35 (Ejemplo 4-1).

Ejemplos 4-2 hasta 4-3. Estos compuestos se prepararon según el procedimiento descrito en el **Esquema 4**.

Ejemplo 4-2; 2-[2-fluoro-2-[3-(3-clorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

Ejemplo 4-3; 2-[2-fluoro-2-[3-(3-fluorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato;

Ejemplo 5: ensayo de entrada del canal de calcio de tipo N

40 Las células de neuroblastoma humano IMR32 expresan constitutivamente ambos tipos de canales L y N. En condiciones de diferenciación, las células IMR32 expresan preferentemente en la superficie de la membrana los canales de calcio de tipo N. El resto de canales de calcio de tipo L están bloqueados mediante el uso del bloqueador selectivo del tipo L nifedipino. En estas condiciones experimentales únicamente pueden detectarse los canales de tipo N.

45 Las células IMR32 se diferencian mediante el uso de dibutiril-cAMP 1 mM y bromodesoxiuridina 2,5 µM durante 8 días (4 veces) en un matraz de 225 cm², después se desprenden, se siembran a 200.000 células/pocillo en placas de 96 recubiertas con poli-L-lisina y se incuban adicionalmente durante 18-24 h en presencia de tampón de diferenciación antes de su uso.

50 Para el ensayo se usa el ensayo en kit de Ca²⁺ (Molecular Devices, CA - EE.UU.), basado en un indicador de calcio fluorescente y capaz de detectar la entrada de calcio determinada por las condiciones despolarizantes.

Las células diferenciadas se incuban con la carga de pigmento durante 30 minutos a 37 °C, después se añade nifedipino solo (1 µM) o en presencia de ω -conotoxina (como patrón de referencia) o los compuestos de ensayo durante 15 minutos adicionales.

La fluorescencia (longitud de onda de excitación: 485 nm, de emisión: 535 nm) se mide antes y después (30-40 s) de la inyección automatizada de la solución despolarizante de KCl 100 mM mediante el uso de un lector de placas Victor (Perkin Elmer, MA - EE.UU.).

5 Las curvas de inhibición se calculan a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado, y la IC_{50} se determina mediante el uso de un análisis de regresión lineal.

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

Ejemplo 6: ensayo de entrada del canal de sodio TTXs

10 La línea celular derivada de los ganglios de las raíces dorsales de rata ND7/23 expresa endógenamente una población mixta de canales de sodio TTXs (tales como Nav1.3, Nav1.2, Nav1.1, Nav1.6). Estas células carecen de canales de sodio TTXr, según se demuestra por la ausencia de sus respectivos transcritos. Las células ND7/23 se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen, CA - EE.UU.) complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS, Invitrogen, CA - EE.UU.) y piruvato de sodio 1 mM. Las células se siembran a 50.000 células/pocillo en placas de 96 recubiertas con poli-L-lisina y se incuban adicionalmente durante 18-24 h antes de su uso.

15 Para el ensayo se usa el Membrane Potential Kit Assay (Molecular Devices, CA - EE.UU.), basado en un colorante fluorescente cargado negativamente capaz de monitorizar los cambios en el potencial de membrana causados por la entrada de sodio debida a la apertura del canal.

20 Las células se incuban con la carga de pigmento durante 30 minutos a 25 °C. Después se añade la toxina *Anemonia sulcata* 100 nM (usada para mejorar la respuesta del abridor del canal) sola o en presencia de TTX (como patrón de referencia) o el compuesto de ensayo durante 15 minutos adicionales.

La fluorescencia (longitud de onda de excitación: 530 nm, de emisión: 565 nm) se mide antes y después (40-45 s) de la inyección automatizada del abridor de los canales de sodio veratridina (100 μ M) mediante el uso de un lector de placas Victor (Perkin Elmer, MA - EE.UU.).

25 Las curvas de inhibición se calculan a partir de 5 concentraciones, cada una por triplicado, y la IC_{50} se determina mediante el uso de un análisis de regresión lineal.

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

30 Los resultados obtenidos con algunos de los compuestos que son representativos de la clase completa de los compuestos de la invención se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

COMPUESTO	IC_{50} [μ M]
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-1)	1,0
2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-2)	1,3
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-3)	0,58
2-[2,2-Difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-6)	0,14
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-7)	3,6
2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-14)	1,2
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-15)	1,1
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona (Ejemplo 1-18)	0,95
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morfolin-4-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-21)	7,2
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-26)	23,2

(continuación)

COMPUESTO	Cl ₅₀ [μM]
2-{2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino}-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-28)	3,2
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-29)	1,8
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietilacetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-32)	2,8
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(azetidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-42)	5,0
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida, clorhidrato (Ejemplo 2-1)	20,0
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-metoxi-N,N-dimetil-propanamida (Ejemplo 2-2)	6,2
2-[(2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil)-metilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-1)	2,3
2-[(2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil)-(3-metoxipropil)-amino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-2)	2,4
2-[(2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil)-(2-metoxietil)-amino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-3)	1,4
2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 4-1)	1,5

Ejemplo 7: estudios de pinzamiento zonal de la inhibición de las corrientes de calcio

Células y procedimientos:

- 5 La inhibición funcional de las corrientes de Ca de tipo N se estudia mediante el uso de los procedimientos de pinzamiento zonal celular completo (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Pflugers Arch. 391: 85-100 (1981)) en células HEK293 que expresan los canales de tipo N recombinantes humanos, obtenidas después de una transfección temporal de las subunidades h α 1B (hCav2.2) + β 1b + α 2 δ -1.
- 10 Las corrientes de la membrana se registran y se filtran a 5 kHz con un amplificador Axon Axopatch 200B y se digitalizan con un Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, EE.UU.). El pinzamiento de la tensión de los potenciales de membrana y la adquisición de datos se controlan en línea con el programa informático Axon pClamp8. Los electrodos de medición y de referencia son unos electrodos de AgCl-Ag. Las células tienen unas resistencias de sellado iniciales de > 1 G Ω y unas resistencia de acceso de $4,2 \pm 0,2$ M Ω . Las células son superperfundidas de forma continua con soluciones extracelulares mediante el uso de una Biologic RSC-200 (Biologic SAS, Francia).

Para el registro de las corrientes de calcio, la solución del baño de control contenía (mM): cloruro de colina (70), MgCl₂ (1), BaCl₂ (20), TEA Cl (50), Hepes (10), glucosa (10). La solución de pipeta interna consiste en (mM): CsCl (140), EGTA (10), MgCl₂ (2), Hepes (10), MgATP (1), GTP Tris (0,3).

20 Los compuestos se disuelven en forma de soluciones madre 20 mM en DMSO y después se diluyen hasta la concentración final de las soluciones externas.

Protocolos de tensión y análisis de datos:

Se usa un protocolo en dos etapas para la determinación de la dependencia de la tensión del bloqueo:

25 La corriente de tipo N es activada mediante un pulso por etapas de 600 ms hasta +10 mV (pulso de ensayo) desde un potencial de preacondicionamiento de 5.000 ms de -110 mV (en estado de reposo) o de -50/-55 mV (la mitad del estado inactivado máximo en estado estacionario), respectivamente.

30 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 mide antes y después de la exposición a la sustancia de ensayo. El bloqueo tónico de las corriente se calcula como la diferencia entre el pico de la corriente de calcio medido al final del periodo de estabilización en la solución del baño externo de control y los picos de corriente al final del periodo de perfusión con la sustancia de ensayo (cuando se ha alcanzado el estado estacionario) dividido por los picos de control.

Las curvas de concentración de fármaco-inhibición se obtienen mediante la representación gráfica de los bloqueos tónicos frente a las concentraciones del fármaco. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan a los datos del bloqueo tónico, según la ecuación logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / Cl_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijos de 0 y 1 que se

corresponden con una inhibición de la corriente del 0 y del 100 %, x es la concentración del fármaco, Cl_{50} es la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición de la corriente del 50 %, y p es el correspondiente factor de la pendiente.

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

Ejemplo 8: estudios de pinzamiento zonal de la inhibición de las corrientes de sodio

Células y procedimientos: la inhibición funcional de las corrientes de sodio se estudia mediante el uso de los procedimientos de pinzamiento zonal celular completo (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J., *Pflugers Arch.* 391 (2): 85-100 (1981)) en la línea celular híbrida ND7/23 (Wood J N, Bevan S J, Coote P R, Dunn P M, Harmar A, Hogan P Latchman D S, Morrison C, Rougon G, Theveniau M.: "Novel cell lines display properties of nociceptive sensory neurons". *Proc. Biol. Sci. Sep* 22; 241 (1302): 187-94 (1990)), que expresa una población mixta de canales de sodio operados por tensión.

Las corrientes de la membrana se registran según se ha descrito en el ejemplo anterior.

15 Para el registro de las corrientes de sodio, la solución del baño de control contenía (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 solución de pipeta interna consiste en (mM): CsF (65), CsCl (65), NaCl (10), $CaCl_2$ (1,3), $MgCl_2$ (2), Hepes (10), EGTA (10), MgATP (1).

20 Los compuestos se disuelven en forma de soluciones madre 20 mM en DMSO y después se diluyen hasta la concentración final de las soluciones externas.

25 Protocolos de tensión y análisis de datos: se usa un protocolo en dos etapas para la determinación de la dependencia de la tensión del bloqueo:

la corriente de sodio es activada mediante un pulso por etapas de 30 ms hasta 0 mV (pulso de ensayo) desde un potencial de preacondicionamiento de 2.000 ms de -100 mV (en estado de reposo) o de -70 mV (la mitad del estado inactivado máximo en estado estacionario), respectivamente.

30 25 Las curvas de concentración de fármaco-inhibición se obtienen mediante la representación gráfica de los bloqueos tónicos en el estado de reposo y el despolarizado, frente a las concentraciones de fármaco. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan a los datos del bloqueo tónico, según la ecuación logística: $y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (x / Cl_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijos de 0 y 1 que se corresponden con una inhibición de la corriente del 0 y del 100 %, x es la concentración del fármaco, Cl_{50} es la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición de la corriente del 50 %, y p es el correspondiente factor de la pendiente.

35 Además del bloqueo dependiente de tensión calculado como las Cl_{50} a partir del potencial de membrana en reposo y despolarizada, respectivamente, se realiza una mejor evaluación de la afinidad aparente del fármaco por el estado inactivado mediante el cálculo de la K_i según la ecuación $1/K_{dep} = h / Kr + (1 - h) / Ki$, en la que Kr es la afinidad del fármaco por el estado de reposo/cerrado; K_{dep} es la Cl_{50} en el estado despolarizado, h y (1 - h) son las fracciones de los canales presentes en los potenciales de reposo y despolarizado, respectivamente (De Luca y col. "Optimal requirements for high affinity and use-dependent block of skeletal muscle sodium channel by N-benzyl analogs of tocainidelike compounds". *Mol Pharmacol* 64: 932-945 (2003)). De hecho, aunque el valor de la Cl_{50} en reposo (estado de máxima disponibilidad de corriente = I_{max}) pueda ser considerado como la constante de afinidad para los canales cerrados/en reposo (Kr), la Cl_{50} del potencial despolarizado (el V_{half} específico se usó como el potencial despolarizado de preacondicionamiento) está influido por la proporción relativa de canales en reposo en equilibrio con los que están inactivados, y por la capacidad del fármaco para influir en dicho equilibrio basándose en su afinidad por el estado inactivado.

40 45 La K_i representa una mejor estimación de bloqueo del estado inactivado, limpio del bloqueo del estado cerrado/en reposo.

45 Los resultados obtenidos con algunos de los compuestos que son representativos de la clase completa de los compuestos de la invención se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

COMPUESTO	K_i [mM]
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-1)	0,1
2-[2,2-Difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-6)	0,1

(continuación)

COMPUESTO	K _i [mM]
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-7)	0,1
2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-14)	0,5
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pymolidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-15)	0,2
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona (Ejemplo 1-18)	0,2
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-29)	0,7
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-32)	0,3
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-[2-metoxietil]-amino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-3)	1,7
2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 4-1)	1,1

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

5 **Ejemplo 9:** inhibición de las corrientes de sodio en las neuronas corticales

Preparación y cultivo de las células: las neuronas corticales se preparan a partir de embriones de ratas Wistar (E17-E19). Se extraen los cerebros de ratas E17 / E19 y se colocan en solución de Hank enfriada en hielo (solución de Hank (Invitrogen, CA - EE.UU.) + glucosa al 30 % + 100x de Pen-Estrep (Invitrogen, CA - EE.UU.), 100 U-100 μg/ml y Hepes-NaOH 5 mM).

- 10 Se aíslan las cortezas, se cortan en pequeñas partes y se lavan dos veces con solución de Hank. La solución se retira excepto 1-2 ml y el tejido se disocia mecánicamente. Despues de la disociación mecánica se añaden 5 ml de DMEM completo (medio de Eagle modificado por Dulbecco) (Invitrogen, CA - EE.UU.) + FBS (Invitrogen, CA - EE.UU.) al 10 % + Glutamina (Invitrogen, CA - EE.UU.) 2 mM + 100 U-100 μg/ml de Pen-Estrep, y la suspensión de células se centrifuga durante 5 min a 1.000 rpm. Se retira el sobrenadante y se añaden 5 ml de medio Neurobasal completo (Invitrogen, CA - EE.UU.) + un suplemento de B27 (código 17504044, Invitrogen, CA - EE.UU.) al 2 % + Glutamina 2 mM + 100 U-100 μg/ml de Pen-Estrep).

Las células se cuentan y se diluyen en medio Neurobasal hasta una concentración de 400.000 células por placa de Petri tratada con poli-D-lisina a 5 μg/ml.

- 20 Las neuronas corticales se usan desde el día 6 hasta el día 11 después de su colocación en las placas, y una vez por semana se cambia el medio Neurobasal.

Procedimientos de pinzamiento zonal celular completo: los experimentos con neuronas corticales se llevan a cabo mediante el uso de los procedimientos habituales de pinzamiento zonal celular completo (Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J., Pflugers Arch. 391 (2): 85-100 (1981)). Las corrientes de la membrana se registran y se filtran a 5 kHz con un amplificador Axon Axopatch 200B y se digitalizan con un Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, EE.UU.). La instauración del protocolo y la adquisición de datos se controlan en línea con el programa informático Axon pClamp8. Los electrodos de medición y de referencia son unos electrodos de AgCl-Ag. Se usa un Sutter Instrument (Sutter Instrument, CA, EE.UU.) Puller P-87 para extraer las pipetas de pinzamiento zonal con una resistencia de 2-3 MΩ de tubos de vidrio de borosilicato Harvard. Las células son superperfundidas de forma continua con soluciones extracelulares mediante el uso de una solución de intercambio Biologic RSC-200 (Bio-Logic Sas, Francia).

Soluciones: la solución del baño de control para el registro de las corrientes de sodio contiene (mM): NaCl (60), Cl de colina (60), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), KCl (2), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,3), TEACl (20), Hepes (10), glucosa (10). La solución de pipeta interna consiste en (mM): CsF (65), CsCl (65), NaCl (10), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), Hepes (10), EGTA (10), MgATP (1).

- 35 Protocolos de tensión y análisis de datos: las células se pinzan a -90 mV, después se usa un protocolo en dos etapas para determinar la dependencia de la tensión del bloqueo. Las corrientes de sodio se activan mediante un pulso por etapas de 30 ms a -10 mV (pulso de ensayo) desde un potencial de precondicionamiento de 2.000 ms de -110 mV (en estado de reposo) y un potencial de ~ 50 mV (la mitad del estado máximo en estado estacionario).

Las curvas de concentración de fármaco-inhibición se obtienen mediante la representación gráfica de los bloqueos

tónicos en el estado de reposo y el despolarizado, frente a las concentraciones de fármaco. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan a los datos del bloqueo tónico, según la ecuación logística: $y = A2 + (A1 - A2) / [1 + (x / Cl_{50})^p]$. A1 y A2 son valores fijos de 0 y 1 que se corresponden con una inhibición de la corriente del 0 y del 100 %, x es la concentración del fármaco, Cl₅₀ es la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición de la corriente del 50 %, y p es el correspondiente factor de la pendiente.

5 Los compuestos de la presente invención inhiben las corrientes de sodio de las neuronas corticales con unos valores de la Cl₅₀ farmacológicamente significativos.

Ejemplo 10: inhibición del citocromo P4502D6 (CYP2D6)

10 La inhibición del citocromo P4502D6 (CYP2D6) se evalúa mediante la realización de estudios de inhibición *in vitro* mediante el uso de Supersomas, unos microsomas derivados de células de insecto infectadas por baculovirus; los baculovirus han sido modificados para que expresen uno o más ADNC de enzimas metabolizadoras de fármacos. Los Supersomas catalizan las mismas reacciones enzimáticas que las enzimas del microsoma hepático humano, pero contienen una actividad enzimática mucho mayor que otras fuentes de microsomas (Crespi C. L. y Penman B. W., Advances Pharmacology, 43, 171-188 (1997); Crespi C. L. y Miller V. P., Analytical Biochemistry, 248, 188-190 (1997)).

15 Los kits con los Supersomas son suministrados por GENTEST (MA, EE.UU.).

Diluciones sucesivas del compuesto de ensayo y del control positivo en una placa de 96 pocillos

20 El compuesto de ensayo se disuelve en DMSO 500 X a la concentración final más alta deseada para el ensayo de la Cl₅₀. Se precalientan 30 ml de agua desionizada a 37 °C y todos los componentes del kit se colocan en hielo. En cada pocillo de la columna 1 se añaden 149,4 µl de mezcla de NADPH-Cofactor (187,5 µl de cofactores, 150 µl de G6PDH, 100 µl de la proteína de control y 14,56 ml de agua a 37 °C).

25 En cada pocillo de las columnas 2 hasta 12 se añaden 100 µl de mezcla de Cofactor/DMSO (40 µl de DMSO en 9,96 ml de mezcla de NADPH-Cofactor). En cada pocillo de la columna 1 se añaden 0,6 µl del compuesto de ensayo o del control positivo. Se diluyen sucesivamente 50 µl de cada pocillo de la columna 1 en la columna 8. Los 50 µl adicionales de la columna 8 se desechan. La placa se cubre y se preincuba a 37 °C durante 10 minutos.

Preparación de la mezcla de enzima/sustrato: se mezclan 7,92 ml de agua desionizada precalentada, 75 µl de enzima, 3 µl de AMMC 10 mM y 2 ml de tampón precalentado.

Inicio y terminación de la reacción

30 Despues del tiempo de preincubación (10'), se añaden 100 µl de la mezcla de enzima/sustrato a cada pocillo de las columnas 1 hasta 10. La placa se incuba a 37 °C durante 30 minutos. Despues de este tiempo se añaden 75 µl del reactivo de detención a cada pocillo. Para los controles de blanco se añaden 100 µl de la mezcla de enzima/sustrato a las columnas 11 y 12.

Lectura de los resultados

35 Las placas se leen con el lector de placas Victor (Perkin Elmer, MA - EE.UU.) a unas longitudes de onda de excitación de 390 nm y de emisión de 460 nm.

Los resultados obtenidos con algunos de los compuestos que son representativos de la clase completa de los compuestos de la invención se indican en la Tabla 3, comparados con los correspondientes patrones de referencia desfluorados de la técnica anterior más cercana.

Tabla 3

Derivado fluorado	Cl ₅₀ [µM]	Correspondiente derivado desfluorado	Cl ₅₀ [µM]
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-1)	> 40	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	5,8
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-15)	> 40	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato	3,0
2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 4-1)	> 40	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	5,8

(continuación)

Derivado fluorado	CI ₅₀ [μ M]	Correspondiente derivado desfluorado	CI ₅₀ [μ M]
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-32)	34,0	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietilacetamida, clorhidrato	2,5
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-3)	23,9	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida, clorhidrato	0,7
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-29)	38,3	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona, clorhidrato	1,1
2-{{2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil}-[3-metoxipropil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-2)	> 40	2-{{2-(3-Butoxifenil)-etil}-[3-metoxipropil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	7,3
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida, clorhidrato (Ejemplo 2-1)	> 40	2-[2-(3-Butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida, clorhidrato	5,8
2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-2)	> 40	2-[2-(3-Pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	3,5
2-[2,2-Difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-6)	37,8	2-[2-(3-Hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	0,9
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona (Ejemplo 1-18)	> 40	2-[2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona, clorhidrato	5,0
2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona, clorhidrato (Ejemplo 1-21)	> 40	2-[2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona, clorhidrato	1,8
2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-14)	> 40	2-[2-(3-Benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	10,6
2-{{2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil}-[2-metoxietil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 3-3)	> 40	2-{{2-(3-Butoxifenil)-etil}-[2-metoxietil]-amino}-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato	3,4

A partir de los datos presentados en la Tabla 3 es evidente que los derivados difluoro sustituidos muestran siempre una actividad inhibidora del CYP2D6 con unos valores de la CI₅₀ por encima de 20 μ M y, en la mayoría de los casos, 5 próxima a, o por encima de, 40 μ M, mientras que los correspondientes análogos no sustituidos de la técnica anterior están dotados con unas actividades inhibidoras que lo más a menudo están en el intervalo de un único dígito micromolar.

Ejemplo 11: modelo de dolor inflamatorio crónico por coadyuvante completo de Freund

10 Se induce una monoartritis en ratas (200 g de peso) mediante una inyección intraplantar en la pata posterior izquierda de 100 μ l de coadyuvante completo de Freund (CFA) que contiene *Mycobacterium tuberculosis* termoinactivados y muertos en una mezcla de aceite de parafina y un agente emulsionante, monooleato de manita. La inyección del CFA produce un área de edema localizado y de inflamación comenzando unas pocas horas después de la inyección, con una reducción progresiva en el umbral de retirada mecánica.

Se deja que cada animal desarrolle la artritis durante un periodo de 8-9 días antes del ensayo.

15 **Alodinia mecánica**

Los umbrales de alodinia mecánica se determinan según el procedimiento de Chaplan y col. (Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M., Yaksh T. L. J. Neurosci. Methods 53: 55-63 (1994)). Las ratas se colocan en cajas de plástico individuales de 24 x 10 x 15 cm con un suelo de malla metálica y se dejan aclimatar durante aproximadamente 30 minutos antes del ensayo. Se aplica una serie de filamentos calibrados de von Frey (Stoelting, Wood Dale, IL, EE.UU.) con una rigidez en aumento logarítmico que varía desde 2,83 hasta 5,88 expresada como el Log₁₀ de [10 x fuerza en (mg)] en la pata con un procedimiento modificado de arriba-abajo (Dixon W. J. Am. Stat. Assoc. 60: 967-978 (1965)). En ausencia de una respuesta de retirada de la pata al filamento seleccionado

5 inicialmente, se presenta un filamento más grueso que se corresponde con un estímulo más fuerte hasta que se registra una retirada rápida. El procedimiento se repite dos veces. Cada filamento se presenta perpendicular a la pata, con una fuerza suficiente para provocar un ligero plegamiento, y se mantiene 2-3 s. la estimulación de la misma intensidad se aplica cinco/seis veces en la extremidad trasera a unos intervalos de pocos segundos. El umbral mecánico se expresa como el \log_{10} de [10 x fuerza en (mg)], que indica la fuerza del filamento de Frey a la cual reacciona el animal (retira de la pata, la lame o la agita).

Los umbrales de alodinia mecánica se miden antes (previos al fármaco) y a los 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos después del tratamiento. También se mide un umbral de 24 h.

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

10 **Ejemplo 12:** modelo de Bennett de dolor neuropático en ratas

15 Se ensayan los efectos sobre el dolor neuropático en el modelo de lesión por constrictión 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, 87-107 (1988)). Bajo anestesia con pentobarbital (Nembutal, 50 mg/kg, i.p.), se llevan a cabo múltiples ligaciones unilaterales en ratas Sprague-Dawley macho (de 140-160 g) en el nervio ciático común derecho. El nervio ciático es expuesto mediante una disección roma a nivel del muslo medio y se colocan cuatro ligaduras flojas (catgut crómico de 5-0) alrededor del nervio teniendo cuidado de no interrumpir la circulación epineurial. Despues de la operación, los animales se dejan recuperar durante una semana. Los animales desarrollan una alodinia fría que es estable durante al menos cinco semanas. La alodinia fría se ensaya en una placa metálica enfriada con un baño de agua a una temperatura constante de 4 °C. Los animales, asignados aleatoriamente a grupos de 10 para cada dosis de ensayo y de vehículo, se observan durante periodos de 2 minutos antes y después de la aplicación del compuesto de ensayo, y se cuenta el número de reacciones de retirada brusca. Se ensayan diversos puntos temporales después de la aplicación. Se determina el porcentaje del efecto máximo posible (% del MPE) y el error estándar de la media (EEM) de cada punto temporal usando el valor previo al ensayo usado como el 100 % de MPE. Se calcula el área bajo los datos (AUD) para el periodo de observación y se expresa como el porcentaje de inhibición del control de vehículo. La significación se calcula mediante la prueba de la *t* para datos emparejados sobre los valores porcentuales del AUD.

20 **Ejemplo 13:** prueba electrochoque máximo (MES) en ratones

25 La prueba de electrochoque máximo (MES) se usa habitualmente en el cribado de fármacos antiepilepticos en modelos de roedores.

30 **Animales y aparatos:** se usan ratones CD1 macho con un peso de 25 g. Se sigue el procedimiento descrito por White y col. (White H. S., Woodhead J. H., Franklin M. R., Swinyard E. A. y Wolf H. H. Antiepileptic Drugs 4^a ed: 99-110 (1995), Raven Press, Ltd., Nueva York). Se usa un generador electroconvulsivo Ugo Basile Model ECT UNIT 7801 (Ugo Basile, Italia) para administrar un estímulo eléctrico suficiente para producir una respuesta de extensión tónica en la pata trasera en al menos el 97 % de los animales de control. El estímulo es administrado intra-auralmente a los ratones a través de electrodos en clip (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). Se analiza el efecto agudo de los compuestos administrados por vía intraperitoneal u oral 15-60 minutos antes de la inducción del MES, y se compara con un grupo de control con vehículo. Se estudian diez ratones por grupo. Una supresión completa del componente de extensión tónica de la extremidad trasera de las convulsiones se toma como prueba de la actividad anticonvulsiva.

35 40 Los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa (iv), oral (os) o intraperitoneal (ip) a las dosis de 0,1 - 100 mg/kg.

45 Los resultados obtenidos con un compuesto representativo de la totalidad de la clase química de la invención, administrado por vía iv y/o po, 15 minutos antes del ensayo, e indicados en la Tabla 4, demuestran que estos compuestos son activos como fármacos anticonvulsivos.

45

Tabla 4

COMPUESTO	50 % de protección
2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 1-1)	(9,8 mg/kg, po)
2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato (Ejemplo 4-1)	(4,0 mg/kg, iv)

Ejemplo 14: hiperlocomoción inducida por anfetamina y clordiazepóxido en ratones

50 En este modelo, se tratan ratones con una mezcla de d-anfetamina más una dosis ansiolítica de la benzodiazepina, clordiazepóxido (Rushton R., Steinberg H. "Combined effects of clordiazepoxide and d-amphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment". Nature 211: 1312-3 (1966); Arban R., Maraia G., Brackenborough K., Winyard L.,

Wilson A., Gerrard P. Large C. "Evaluation of the effects of lamotrigine, valproate and carbamazepine in a rodent model of mania". Behavioural Brain Research, 158: 123-132 (2005). Se ha reivindicado que el modelo simula algunos aspectos maniacos del trastorno bipolar. De forma importante, la hiperactividad producida por la mezcla de d-anfetamina y clordiazepóxido podría ser evitada mediante una administración previa del conocido psicoestabilizante litio, así como de otros fármacos psicoestabilizantes (por ejemplo, valproato de magnesio y carbamazepina). Por lo tanto, este modelo tiene una validez aparente y predictiva como modelo del trastorno bipolar, y representa una valiosa herramienta para determinar si un compuesto de ensayo sería un potencial candidato a fármaco psicoestabilizante.

Se administran anfetamina (AMP) (2,5 mg/kg) más clorhidrato de clordiazepóxido (CDZ) (3 mg/kg/ip) a ratones Albino Swiss macho (de 25-32 g) en un volumen de 10 ml/kg. La actividad locomotora se registra mediante el uso del sistema Opto-M3 (Columbus Instruments, OH - EE.UU.) que es un monitor de actividad multicanal. El sistema Opto-M3 tiene 10 emisores de infrarrojos y la respectiva cantidad de receptores (separación entre los haces de 0,5"), conectados al ordenador PC y que calculan tanto la actividad de deambulación como los recuentos totales. Por lo tanto, el sistema diferencia la locomoción hacia delante (deambulación) de un movimiento similar estereotipado (recuentos totales). Los ratones se tratan previamente con el compuesto de ensayo (5 mg/kg) y 10 min después, con AMP (2,5 mg/kg) o con AMP conjuntamente con CDZ (3 mg/kg). Despues de 30 min sucesivos los ratones se tratan de nuevo con la misma dosis del compuesto de ensayo, y se colocan individualmente en las jaulas de actividad motora. La actividad motora (deambulación y recuento de actividad total) se evalúa durante 30 min. Cada grupo consiste en 8-10 ratones.

20 Análisis estadístico: los datos son evaluados mediante un análisis de la varianza (ANOVA), seguido, cuando es apropiado, por una comparación individual del control mediante el uso de la prueba de Dunnett. La administración de anfetamina - clordiazepóxido induce un aumento significativo en la actividad locomotora.

Ejemplo 15: modelo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia

25 El deterioro cognitivo está asociado a menudo con la esquizofrenia, y ha llegado a ser reconocido como un elemento clave del trastorno, responsable de la recuperación del paciente y de su reintegración en la sociedad.

30 Recientemente, ha atraído un interés particular un modelo farmacológico de disfunciones cognitivas en la esquizofrenia, que se basa en los efectos de los antagonistas del receptor de NMDA glutamato tales como la fenciclidina (PCP) y la ketamina (Javitt D C, Zukin S R. Am. J. Psychiatry. 148: 1301-1308. (1991)) que dificultan la atención y aumentan la "impulsividad" y la perseverancia "compulsiva" en ratones que llevan a cabo una tarea compleja (Greco B, Invernizzi R W, Carli M. Psychopharmacology (Berl) 179 (1): 68-76 (2005)).

Materiales y procedimientos

35 *Animales:* se usan ratones DBA/2N macho (Charles River, Italia). Los ratones pesan 25-30 g al comienzo de los experimentos, y están alojados en unas condiciones de temperatura controlada (21 °C) con un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (las luces están encendidas de 7:00 am a 7:00 pm). Tienen disponible la comida (Rieper, Italia) *ad libitum*. Los animales tienen dos horas de acceso al agua al final del ensayo de cada día.

40 *Aparato para la tarea del tiempo de reacción en serie de cinco elecciones:* el aparato de ensayo consiste en cuatro cámaras de 21,6 x 17,8 x 12,7 cm (Med Associates Inc. GA - EE.UU.), según se ha descrito previamente (Greco B, Invernizzi R W, Carli M. Psychopharmacology (Berl) 179 (1): 68-76 (2005)). Los estímulos y el registro de las respuestas son gestionados por un SmartCtrl™ Package 8 In/16 Out (Med Associates Inc. GA - EE.UU.) con una interfaz adicional MED-PC para Windows (Med Associates Inc. GA - EE.UU.). El programa en ejecución para la tarea del tiempo de reacción en serie de cinco elecciones (5-CSRT) se ha realizado a medida.

45 *Procedimientos de comportamiento: habituación a un refuerzo líquido y a introducir el hocico en los orificios.* Los ratones son manipulados durante una semana y se registra su peso corporal. Despues se les priva de agua dejándoles un acceso a agua de 2 horas temprano por la noche hasta que su peso corporal se ha estabilizado (8 días). Despues, durante los dos días siguientes, los ratones son habituados en sus jaulas al refuerzo (solución de sacarosa al 10 %) usado a continuación de los procedimientos operativos. Los siguientes dos días los ratones son habituados a las cajas operativas. Durante esta etapa hay disponible una solución de sacarosa al 10 % en un pequeño banco colocado por debajo del orificio del receptáculo de la caja. En primer lugar, los ratones tienen que aprender que cada 5 segundos la recompensa líquida está disponible en una pequeña copa en el orificio del receptáculo. Durante este periodo se registran las introducciones de la cabeza. Durante el siguiente periodo los ratones se entrena para que introduzcan el hocico en los orificios iluminados. Inmediatamente despues de una introducción, en el receptáculo de agua se enciende un LED en la parte trasera de uno de los orificios. Una introducción del hocico en el orificio iluminado extingue el estímulo luminoso, y el cucharón de líquido proporciona una recompensa líquida de 0,01 ml en el orificio del receptáculo. Cualquier respuesta en uno de los otros cuatro orificios no tiene ninguna consecuencia y no es registrada. El estímulo luminoso se presenta en la totalidad de los cinco orificios en un orden aleatorio. Un ratón se cambia a la tarea de 5-CSRT una vez que ha completado al menos 50 ensayos recompensados de introducción del hocico en una sesión de 30 min.

55 *Tarea del tiempo de reacción en serie de cinco elecciones.* El inicio de la sesión está señalizado por la iluminación

de la luz de la casa y el suministro de una recompensa líquida de 0,01 ml. El primer ensayo comienza con la introducción del hocico en el orificio del receptáculo. Después de un retraso fijo (el intervalo entre ensayos, ITI), el LED de la parte trasera de uno de los edificios se enciende durante un periodo corto. El estímulo del LED se presenta un mismo número de veces en cada orificio durante una sesión completa, siendo el orden de presentación seleccionado aleatoriamente por un ordenador. Mientras la luz está encendida, y durante un corto periodo a continuación (retención limitada), las respuestas en el orificio que está iluminado (respuesta correcta) dan como resultado la recompensa líquida. Las respuestas en los orificios que no han sido iluminados (respuestas incorrectas) o los fracasos en la respuesta en el orificio limitado (omisiones) provocan que las luces de la casa se apaguen durante un corto periodo (tiempo muerto). Las respuestas en los orificios mientras la luz de la casa está apagada reinician el tiempo muerto. Después del suministro de la recompensa líquida, o al final del tiempo muerto, el ratón comienza el siguiente ensayo introduciendo su hocico en el orificio del receptáculo. Las respuestas realizadas en los orificios después de una respuesta correcta (respuestas perseverantes), o después de la finalización del tiempo muerto antes de la introducción del hocico en el orificio del receptáculo, dan como resultado un periodo de tiempo muerto. Las respuestas a los orificios durante el ITI (respuestas anticipadas) también dan como resultado un periodo de tiempo muerto. Después de las respuestas anticipadas, una introducción del hocico en el orificio del receptáculo reinicia el ensayo actual. Cada sesión diaria consiste en 100 ensayos o 30 min de ensayo, cualquiera que se complete antes, después de que las luces se hayan apagado y que las respuestas adicionales no tengan efecto. En la primera sesión del programa de ensayos, los estímulos y la retención limitada duran 1 minuto y, dependiendo del comportamiento individual, se reducen progresivamente hasta 1 segundo. La duración del estímulo se reduce en la siguiente secuencia: 60, 30, 10, 5, 2, 1, 1,5 y 1 segundo (línea de base). Tanto el ITI como el tiempo muerto duran 2 segundos durante la primera sesión, y el ITI se eleva hasta 5 segundos en las sesiones posteriores; el tiempo muerto no se modifica. A lo largo de todo el periodo de entrenamiento y de los experimentos, cada ratón tiene una sesión al día de la tarea de 5-CSRT.

25 Fármacos y programas de tratamiento. El compuesto de ensayo se disuelve en agua y se administra por vía intraperitoneal (IP) a la dosis de 10 mg/kg. Cinco minutos después del tratamiento, a los ratones se les inyecta vehículo (solución salina) o PCP (1,5 mg/kg) y 10 minutos después comienza la sesión de ensayo. En cada experimento se administran las diversas combinaciones del compuesto de ensayo con vehículo o con PCP según un diseño de cuadrado latino. Se dejan pasar al menos 48 horas entre los días de ensayo con el fármaco. Durante estos días de intervención, los ratones se ensayan en la tarea de 5-CSRT para restablecer el comportamiento en la línea de base y comprobar cualquier efecto residual de los fármacos.

30 Análisis estadístico: las principales variables dependientes seleccionadas para el análisis son: (a) el porcentaje de respuestas correctas (respuestas correctas totales / correctas totales + respuestas incorrectas totales x 100); (b) el 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 ITI; (d) el número de respuestas perseverantes en los orificios después de una respuesta correcta. Las respuestas correctas y las omisiones, en forma de porcentajes, se transforman según la fórmula 2 arcsin (SQRT (% X / 100)), para normalizar las distribuciones según el modelo de ANOVA.

40 Se analizan los efectos del compuesto de ensayo (n = 12) sobre los déficits inducidos por la PCP en la tarea de 5-CSRT independientemente mediante un ANOVA 2 x 2 intersujetos con los factores Fármaco (compuesto de ensayo) y PCP. Posteriormente se comparan las medias del grupo de tratamiento mediante el uso de una prueba post-hoc de Tukey-Kramer. El programa informático de estadística (SAS Institute Inc., NC - EE.UU.) se ejecuta en un ordenador Micro VAX 3500 (Digital, MA - EE.UU.).

Ejemplo 16: prueba de sensibilización del comportamiento inducida por cocaína

45 La drogadicción es un comportamiento patológico caracterizado por una búsqueda y un consumo compulsivo de drogas. Un modelo animal de estos cambios en el 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. 18, 247-91 (1993)) conocido como sensibilización del comportamiento inducida por drogas. El efecto de los compuestos de ensayo se evalúa en un modelo de sensibilización del comportamiento inducida por cocaína.

50 Aparato de actividad locomotora: se usan ratas Wistar macho con un peso de 200-250 g a su llegada. La actividad locomotora se mide en diecisés jaulas de alambre metálico idénticas que miden cada una 36 cm (L) x 25 cm (An) x 20 cm (Al). Cada jaula contiene dos conjuntos de fotocélulas emisoras-receptoras de infrarrojos colocadas a lo largo del eje mayor 1 cm por encima del suelo de rejilla y a 8 cm de la parte frontal y posterior de la jaula. El ruido de fondo es proporcionado por un generador de ruido blanco. En movimiento en el interior de las jaulas produce interrupciones en la fotocélula, que son registradas de forma automática por un ordenador IBM-compatible.

60 Procedimiento de sensibilización y tratamiento: los animales son habituados a las cámaras de actividad locomotora durante 2-3 días consecutivos antes del experimento. Las ratas reciben 5 inyecciones i.p. diarias de cocaína (15 mg/kg) o disolución salina y bien el compuesto de ensayo (0,1-100 mg/kg) o bien su vehículo, y se registra la actividad locomotora durante 3 h. Diez días después de la última inyección de cocaína o de solución salina (día 15), los animales son expuestos a 15 mg/kg de cocaína en ausencia del compuesto de ensayo y se controla de nuevo la

actividad locomotora durante 3 horas.

Alrededor del quinto día del tratamiento con cocaína, los animales tratados previamente por vía i.p. con vehículo muestran un aumento en la respuesta locomotora (un 20 % mayor que el primer día, $p < 0,05$). Diez días después de la última inyección de cocaína o de solución salina, los animales son expuestos a 15 mg/kg de cocaína en ausencia del compuesto de ensayo y se controla de nuevo la actividad locomotora durante 3 h. Se espera que las ratas tratadas previamente con cocaína y que no han recibido el compuesto de ensayo muestren un aumento en la respuesta de actividad locomotora a la cocaína (un 30 % mayor que el primer día, $p < 0,05$). Si las ratas que han sido tratadas previamente con el compuesto de ensayo durante el tratamiento de 5 días con cocaína no muestran un aumento en la actividad locomotora, se considera que el compuesto de ensayo tiene un efecto en la prevención de la adicción a fármacos psicoestimulantes (Koob G. F., Sanna P. P., Bloom F. E. *Neuron* 21: 467-476 (1998); Robinson T. E., Berridge K. C. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 18: 247-291 (1993))

10 Análisis estadístico: los datos (número total de rupturas del haz en 3 horas) son analizados mediante el uso de un ANOVA bifactorial con mediciones repetidas sobre un factor que incluye los cuatro grupos experimentales (es decir, suero salino/vehículo, suero salino/compuesto de ensayo, cocaína/vehículo y cocaína/compuesto de ensayo) y dos 15 puntos temporales (día 1 y día 5), seguido de un análisis de los efectos simples. Se usa un segundo ANOVA bifactorial con mediciones repetidas sobre un factor para comparar el día 1 y el día de exposición, seguido de una prueba de Newman-Keuls *post hoc*.

Ejemplo 17: irritación aguda de vejiga con acético ácido en ratas

20 Los experimentos se llevan a cabo mediante el uso de ratas Sprague Dawley hembra adultas anestesiadas (de 170-200 g). Se inserta un catéter (PE-50) a través de una incisión abdominal media en la vejiga a través de la cúpula de la vejiga, y después se mide la presión intravesical para controlar la actividad de la vejiga durante una infusión continua de un 0,15 % de ácido acético. La infusión intravesical continua de acético ácido irrita la vejiga y reduce los 25 intervalos entre las contracciones (ICI) en las ratas anestesiadas. Los ICI, la presión de contracción máxima y los umbrales de presión que inducen la contracción refleja de la vejiga, se miden antes y después de la infusión intravesical del acético ácido en las ratas tratadas con los compuestos de la invención.

Ejemplo 18: irritación intermedia de vejiga con ciclofosfamida (CYP) en ratas

30 Los experimentos se llevan a cabo mediante el uso de ratas Sprague Dawley hembra adultas tanto despiertas como anestesiadas (de 170-200 g). La cistitis química es inducida por la CYP, que es metabolizada en acroleína, un irritante excretado en la orina. La CYP (150 mg/kg/i.p.) es administrada un día antes del experimento. El tratamiento previo con CYP provoca una irritación de la vejiga y unos vacíos muy frecuentes, con unos ICI de 35 aproximadamente 150-200 segundos entre los vacíos.

Los compuestos activos aumentan los ICI tanto en las ratas despiertas como en las anestesiadas usadas en este modelo experimental.

Ejemplo 19: prueba de migraña en ratas

35 Animales y cirugía: se anestesian ratas Wistar macho (de 250-350 g) con pentobarbital sódico (50 mg/kg i.p.) disuelto solución salina.

Se canulan la tráquea y la arteria femoral izquierda para una ventilación artificial (55 bombeos/minuto) y para la medición de la presión sanguínea media (MBP) respectivamente. La vena femoral se canula para la administración intravenosa de los agentes de ensayo.

40 La temperatura corporal se mantiene a 37-38 °C mediante el control automático de una almohadilla calefactora. Los animales se colocan en un marco estereotáctico y se realiza una incisión longitudinal en la piel. Se perfora un orificio con un buril en el cráneo y se introduce un electrodo bipolar de acero inoxidable Plastics One MS 306 (Plastics One Inc. VA - EE.UU.) en la ramificación oftálmica izquierda del ganglio trigémino (3,8 mm dorsal con respecto al bregma, 2,5 mm lateral con respecto a la línea media y 9,5 mm por debajo de la superficie dural) y se fija con cemento dental.

45 La colocación correcta del electrodo se confirmó mediante una breve estimulación eléctrica que provoca el movimiento de la mandíbula debido a la activación de la fibra trigémina. Después de extraer el cerebro al final de cada experimento se comprueba visualmente la correcta posición del electrodo en la fibra.

Se perfora un segundo orificio ipsilateral al electrodo (1,5 mm rostral al bregma y 1,5 mm lateral desde la sutura sagital) y se fija una sonda de aguja (diámetro de la punta de 0,8 mm) de un caudalímetro doppler por láser con su punta en la dirección de una ramificación de la arteria cerebral media (MCA) y se registra el cambio en el flujo cerebral medio (CBF) en línea mediante el sistema PeriFlux 4001 Laser Doppler (Perimed, Italia).

Los artefactos de la lectura del Doppler láser durante la estimulación eléctrica del ganglio trigémino debidos a los movimientos musculares se evitan mediante una inyección iv en bolo del bloqueante neuromuscular bromuro de pancuronio (0,6 mg/kg iv).

La anestesia y el bloqueo neuromuscular se mantienen a lo largo de todo el experimento con una infusión de pentobarbital sódico y de pancuronio (a 12,5 mg/kg/h + 2,4 mg/kg/h, respectivamente).

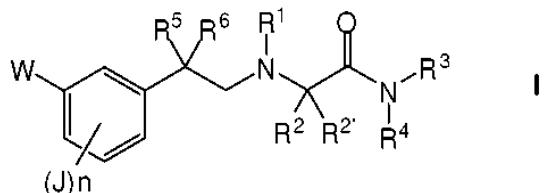
Protocolo experimental: a final de la cirugía se realiza una pausa de treinta minutos con objeto de estabilizar los parámetros medidos.

- 5 Se registra el CBF en reposo mediante una estimulación eléctrica con un pulso rectangular de 0,5 ms de duración, a 1-10 Hz, 0,5-1 mA durante periodos de 30 s. Después de dos estimulaciones previas al fármaco promediadas, se administra el vehículo o los fármacos.

Los compuestos activos reducen el aumento en el flujo sanguíneo inducido por la estimulación del trigémino.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



en la que:

5 W es un grupo A- $[(CH_2)_m-O]$ en la que: m es cero, 1, 2 o 3; A es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; cicloalquilo (C_3-C_6); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo elegido entre halo, metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilamino y dimetilaminometilo; tienilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro; furanilo; isoxazolilo, tiazolilo; piperidinilo; morfolinilo; piridinilo o pirimidinilo, estando el anillo de piridinilo y de pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi;

10 10 J es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4); alcoxi (C_1-C_4); o un grupo halo; n es 1 o 2;

15 R¹ es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C_1-C_4); o cicloalquilo (C_3-C_8); R² y R^{2'} son independientemente hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C_1-C_4); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o halo; bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o halo en el anillo de benceno; o R² y R^{2'} tomados junto con el átomo de carbono adyacente forman un grupo cicloalquilideno (C_3-C_6). R³ es hidrógeno; o alquilo (C_1-C_4); R⁴ es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4); fenilo; ciclohexilo; o bencilo; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de azetidinilo, de pirrolidinilo, de morfolinilo, de piperidinilo o de piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) alquilo (C_1-C_2), y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo alquilo (C_1-C_4), bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;

20 20 R⁵ es hidrógeno o flúor; y R⁶ es flúor;

25 25 si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

30 W es un grupo A- $[(CH_2)_m-O]$ - en la que: m es cero, 1, 2 o 3; A es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; cicloalquilo (C_3-C_6); fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo; o tiazolilo J es independientemente hidrógeno; alquilo C_1-C_4 ; cloro; o flúor; n es 1 o 2;

35 35 R¹ es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C_1-C_4); o cicloalquilo (C_3-C_6); R² es hidrógeno; o alquilo (C_1-C_4); R^{2'} es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con un alcoxi (C_1-C_4); o un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi (C_1-C_4); R³ es hidrógeno; o alquilo (C_1-C_4); R⁴ es hidrógeno; alquilo (C_1-C_4); fenilo; o ciclohexilo; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un azetidinilo, un pirrolidinilo, un morfolinilo, un piperidinilo o un piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) alquilo (C_1-C_2) y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo alquilo (C_1-C_4), bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;

40 40 R⁵ es hidrógeno o flúor; y R⁶ es flúor;

45 45 R⁶ es flúor;

si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que:

5 W es un grupo A-[(CH₂)_m-O]- en la que: m es 1 o 2; A es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor; fenilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o fluoro; o tiazolilo;
 J es independientemente hidrógeno; metilo; o flúor;
 n es 1-2

10 R¹ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi o un grupo alcoxi (C₁-C₄);

R² es hidrógeno; o metilo;

15 R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con un metoxi; o un grupo fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

R³ es hidrógeno; o alquilo (C₁-C₄);

R⁴ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₄); fenilo; o ciclohexilo; o

20 R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo de azetidinilo, de pirrolidinilo, de morfolinilo, de piperidinilo o de piperazinilo, estando el anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupo(s) metilo y estando el anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el otro átomo de N con un grupo metilo, bencilo o fenilsulfonilo; o un anillo de pirrolidinilo, de piperidinilo, de morfolinilo o de piperazinilo condensado con un anillo de benceno;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

R⁶ es flúor;

si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado entre:

25 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxi-4-metilfenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dibutil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-hexiloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

30 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-pentiloxifenil)-etilamino]-N,N-dipropil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-(3-fluorofenil)-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-(3-clorofenil)-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxi-2-fluorofenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

35 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-tiazol-2-il-propoxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

40 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona;

45 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(morpholin-4-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-N-metil-N-fenil-acetamida;

50 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona;

55 2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(3-fenilpropoxi)-fenil]-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona;

60 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dietil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-[3-(2-fluorobenciloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1)-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-diisopropil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N-ciclohexil-N-metil-acetamida;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-benciloxifenil)-etilamino]-1-(piperidin-1-il)-etanona;

2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-[4-(fenilsulfonil)-piperazin-1-il]-etanona;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(indolin-1-il)-etanona;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(4-bencílpiperazin-1-il)-etanona;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-1-(azetidin-1-il)-etanona;
 5 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-propanamida;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-metoxi-N,N-dimetil-propanamida;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-3-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-propanamida;
 10 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-2-N,N-trimetil-propanamida;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-4-N,N-trimetil-pantanamida;
 15 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-metilamino]-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[2,2-Difluoro-2-(3-butoxifenil)-etil]-3-metoxipropil)-amino]-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[2-Fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[2-Fluoro-2-[3-(3-clorobencíloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[2-Fluoro-2-[3-(3-fluorobencíloxi)-fenil]-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida;
 si fuera el caso, tanto como un isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y su sal farmacéuticamente aceptable.

- 20 5. Un compuesto de la reivindicación 4 que se selecciona entre 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, 2-[2-fluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida, su isómero óptico individual en su forma aislada o en forma de una mezcla del mismo en cualquier proporción, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 6. Un compuesto de la reivindicación 5 que es la 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato.
- 25 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para su uso como un medicamento activo como modulador de los canales de sodio y/o de calcio frente a los trastornos causados por disfunciones de los canales de sodio y/o de calcio operados por tensión.
- 30 10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que el trastorno causado por las disfunciones de los canales de sodio y/o de calcio operados por tensión se selecciona entre dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, cefaleas, afecciones neurológicas, trastornos neurogenerativos, trastornos cognitivos, trastornos psiquiátricos, vértigo, acufenos, espasmo muscular, enfermedades cardiovasculares, trastornos endocrinos que implican una secreción celular excesiva o hipersecretora o de otro modo inapropiada de una sustancia endógena, enfermedades hepáticas, procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas corporales, trastornos del tracto gastrointestinal (GI), trastornos del tracto genitourinario, enfermedades oftálmicas y trastornos de la alimentación.
- 35 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, del dolor crónico y/o del dolor agudo.
- 40 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de cefaleas.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de afecciones neurológicas.
- 45 14. Un compuesto de la reivindicación 13, en el que la afección neurológica es la epilepsia.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos y/o psiquiátricos.
- 50 16. Un compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas corporales, los trastornos del tracto gastrointestinal, los trastornos del tracto genitourinario, las enfermedades oftálmicas, las enfermedades hepáticas, los trastornos cardiovasculares y/o neurodegenerativos causados por disfunciones de los canales de sodio y/o de calcio operados por tensión.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno causado por una disfunción de los canales de sodio y/o de calcio operados por tensión como en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 en pacientes que son metabolizadores lentos, es decir, que tienen poca o ninguna función de la CYP2D6, o que están utilizando fármacos que son inhibidores de la CYP2D6.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como un medicamento junto con otro u otros agentes terapéuticos.
19. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como principio activo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 20. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 que contiene un agente terapéutico adicional.
21. Un compuesto de la reivindicación 7 que es la sal clorhidrato de la 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida.
22. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en la que el compuesto es la sal clorhidrato de la 2-[2,2-difluoro-2-(3-butoxifenil)-etilamino]-N,N-dimetil-acetamida.