

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 125**

51 Int. Cl.:

A61K 31/15 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/HU2014/000127**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15159112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14835710 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3131539**

54 Título: **Inhibidores de la amino oxidasa sensible a la semicarbazida para uso como analgésicos en una neuropatía traumática y una inflamación neurogénica**

30 Prioridad:

15.04.2014 HU P1400205

08.10.2014 HU P1400479

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

27.05.2019

73 Titular/es:

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM (100.0%)

Vasvári Pál u. 4

7622 Pécs, HU

72 Inventor/es:

TAMÁSIKNÉ HELYES, ZSUZSANNA;

DEZSÖ-TEKUS, VALÉRIA;

SCHEICH, BÁLINT y

MÁTYUS, PÉTER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 714 125 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

Inhibidores de la amino oxidasa sensible a la semicarbazida para uso como analgésicos en una neuropatía traumática y una inflamación neurogénica

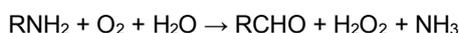
Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se basa en el potente efecto analgésico (anti-hiperalgésico) de los inhibidores de la amino oxidasa sensible a la semicarbazida (SSAO) también conocida como proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1).

Esta indicación novedosa aún no ha sido sugerida por datos anteriores y no se puede extrapolar ya sea a partir de actividades publicadas anteriormente de esta enzima, tales como su función bien establecida en la inflamación y trastornos metabólicos, como a partir de acciones descritas de los inhibidores específicos de la enzima.

10 **Antecedentes de la invención**

- La amino oxidasa sensible a la semicarbazida (SSAO) / proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1) es una proteína de la membrana con una función doble. Por un lado, SSAO [EC 1.4.3.6.] pertenece a la familia de amino oxidasas que contienen cobre, en donde su nombre se deriva de su sensibilidad frente a la inhibición por un tipo de reactivos de carbonilo llamados semicarbazida (Lyles GA, Int. J. Biochem. Cell. Biol., 1996, 28, 259-274). SSAO cataliza la desaminación oxidativa de aminas primarias aromáticas y alifáticas con la siguiente ruta de reacción.



La reacción enzimática de la amina da lugar a la formación del correspondiente aldehído, H₂O₂ y amoníaco; en donde los productos formados en la reacción son generalmente más citotóxicos que los propios sustratos. Para la enzima humana, se han identificado la aminoacetona y la metilamina como sustratos fisiológicos endógenos.

- 20 Por otro lado, un análisis de la codificación genética de una proteína de adhesión reveló la identidad de SSAO y de la proteína de adhesión vascular 1 humana (VAP-1) (Smith DJ et al., J. Exp. Med., 1998, 188, 17-27). VAP-1 es una molécula de adhesión celular con algunas características especiales que la distinguen de otras moléculas de adhesión relacionadas con la inflamación, tales como la actividad monoamino oxidasa y un patrón de expresión restringido (Salmi M et al., Science, 1992, 257, 1407-1409; Smith DJ et al., J. Exp. Med., 1998, 188, 17-27). El nivel de VAP-1 está regulado positivamente en la vascularización en los sitios de inflamación.

- 25 Aunque la especificidad de sustrato de SSAO/VAP-1 se solapa en parte con la de las monoamino oxidasas (MAOs), SSAO/VAP-1 difiere de MAO A y MAO B con respecto a un cofactor (2,4,5-trihidroxi-fenilalanil quinona (TPQ) para SSAO/VAP-1), la función biológica, los sustratos (hay algunos sustratos característicos), los inhibidores y la distribución subcelular. Los productos de la SSAO/VAP-1, tales como el formaldehído, son principalmente extracelulares. La ausencia de formaldehído deshidrogenasa procedente del plasma sanguíneo, en donde se forman los productos de SSAO/VAP-1, puede amplificar los efectos tóxicos potenciales del formaldehído hacia los vasos sanguíneos.

- 30 SSAO/VAP-1 existe como una forma unida a la membrana y como una forma soluble en el plasma, en donde su actividad muestra una amplia distribución tisular. Se ha planteado la hipótesis de que la forma soluble se genere a través de una escisión proteolítica de la forma unida a la membrana. Las principales fuentes de la enzima son las células endoteliales, las células musculares lisas y los adipocitos. Dado que la expresión de SSAO es particularmente notable en el endotelio y el plasma, los efectos citotóxicos asociados con la enzima se pueden incrementar en los tejidos altamente vascularizados, tales como los ojos y los riñones, lo que explica parcialmente las complicaciones diabéticas tardías (Eklblom J. et al., Pharmacol. Res., 1998, 37, 87-92).

- 35 SSAO/VAP-1 tiene un papel en el metabolismo de las aminas biogénicas y xenobióticas. Los productos formados en la reacción de la enzima (formaldehído, metilglioxal y H₂O₂ para los sustratos endógenos) pueden estar implicados en procesos tales como la reticulación de proteínas, la formación de productos finales con glicación avanzada o el aumento del estrés oxidativo. Concentraciones más elevadas de los sustratos fisiológicos en una diabetes junto con la actividad enzimática más alta observada, pueden conducir a una mayor producción de los agentes citotóxicos, por lo tanto, pueden dar lugar a complicaciones asociadas con la diabetes. Se ha propuesto un tratamiento de las vasculopatías asociadas con la diabetes tales como retinopatía, neuropatía y nefropatía, con inhibidores de la enzima.

- 40 La expresión de SSAO/VAP-1 se induce durante la adipogénesis (Fontana E et al., Biochem. J., 2001, 356, 769-777; Moldes M et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 9515-9523), por lo que se ha sugerido un papel de la SSAO/VAP-1 en el programa génico adipogénico. Debido a sus características especiales en el tejido adiposo, SSAO/VAP-1 se ha propuesto como una diana potencial para el tratamiento de la obesidad (Bour S et al., Biochimie, 2007, 89, 916-925).

SSAO/VAP-1, como molécula de adhesión, desempeña un papel en el tráfico de leucocitos y está involucrada en una cascada de adhesión que conduce a la trans migración de leucocitos a tejidos inflamados desde la circulación. En la cascada de adhesión participan tanto la función amino oxidasa como la adhesiva de SSAO/VAP-1 (Salmi M et

al., *Immunity*, 2001, 14, 265-276), se ha propuesto una interacción directa con un sustrato de la superficie de los leucocitos que media en la interacción de leucocitos SSAO/VAP-1. Los productos de la reacción enzimática de SSAO/VAP-1, tales como H₂O₂, siendo ella misma una molécula de señalización, a través de la regulación positiva de otras moléculas de adhesión que conduce a un tráfico mejorado de los leucocitos, pueden contribuir a la intensificación del proceso inflamatorio. Por lo tanto, los inhibidores de la actividad enzimática pueden servir como agentes antiinflamatorios útiles.

Los inhibidores de SSAO/VAP-1 podrían reducir el tráfico de leucocitos en sitios de inflamación y de este modo reducir el proceso inflamatorio, como se ha demostrado a través de diversos estudios en animales (por ejemplo: colitis ulcerosa - Salter-Cid LM et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 2005, 315, 553-562; artritis - Marttila-Ichihara F et al., *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2852-282862; esclerosis múltiple - Wang EY et al., *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 2166-2173; uveítis - Noda K et al., *FASEB J.*, 2008, 22, 1094-1103). Como la translocación de VAP-1 a la superficie de células endoteliales se produce en los sitios de inflamación, se podría evitar una modulación del sistema inmune normal mediante el uso de SSAO/VAP-1 como una nueva diana antiinflamatoria.

En seres humanos sanos, la actividad plasmática de SSAO/VAP-1 es bastante constante. Unos niveles elevados de SSAO/VAP-1 o la expresión en exceso de la enzima se han observado en diversas afecciones o enfermedades patológicas, tales como la diabetes (tanto de tipo I como de tipo II), particularmente en presencia de complicaciones diabéticas (Boomsma F et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1647, 48-54; Boomsma F, *Clin. Sci.*, 1995, 88, 675-679; Garpenstrand H et al., *Diabetic. Med.*, 1999, 16, 514-521; Mészáros Z et al., *Metab. Clin. Exp.*, 1999, 48, 113-117; Boomsma F et al., *Diabetologia*, 1999, 42, 233-237; Salmi M et al., *Am. J. Pathol.*, 2002, 161, 2255-2262), insuficiencia cardíaca congestiva (Boomsma F et al., *Cardiovasc. Res.*, 1997, 33, 387-391), obesidad (Mészáros Z et al., *Metab. Clin. Exp.*, 1999, 48, 113-117; Weiss HG et al., *Metab. Clin. Exp.*, 2003, 52, 688-692), enfermedad renal en estadio final (Kurkijarvi R et al., *Eur. J. Immunol.*, 2001, 31, 2876-2884), esclerosis múltiple (Airas L et al., *J. Neuroimmunol.*, 2006, 177, 132-135), enfermedades hepáticas inflamatorias (Kurkijarvi R et al., *J. Immunol.*, 1998, 161, 1549-1557), psoriasis (Madej A et al., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007, 21, 72-78), enfermedad de Alzheimer (del Mar Hernandez M et al., *Neurosci. Lett.*, 2005, 384, 183-187; Ferrer I et al., *Neurosci. Lett.*, 2002, 321, 21-24) y miopatías (Olive M et al., *Muscle Nerve*, 2004, 29, 261-266). Se ha implicado un papel de SSAO/VAP-1 en la apoptosis, que da lugar posiblemente a un daño tisular vascular y aterogénesis.

Un enfoque de profármaco de oxima para fármacos de cetona, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ketoprofeno y nabumetona, se ha descrito recientemente (Kumpulainen H, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 1207-1211). La estructura de la oxima se activaba a la de cetona con liberación simultánea de óxido nítrico (NO).

Debido a su propuesta implicación en una serie de procesos inflamatorios y diversas patologías, existe una gran demanda de inhibidores de SSAO/VAP-1 que pueden tener un valor terapéutico en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades asociados con un nivel elevado o una expresión en exceso de SSAO/VAP-1, en donde dichas enfermedades implican inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, complicaciones asociadas con la diabetes, retinopatía diabética y edema macular, enfermedades relacionadas con disfunciones de los adipocitos o del músculo liso, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades vasculares.

Se han identificado diversos inhibidores de molécula pequeña de SSAO/VAP-1: derivados de hidrazina, fenilalilhidrazinas (documentos WO2006/094201, WO2005/014530), hidrazino alcoholes e hidrazino indanos (documentos WO2002/0202090, WO2003/006003, WO2005/080319), arilalquilaminas, propenilaminas y propargilaminas, oxazolidinonas, haloalquilaminas, 1,3,4-oxadiazinas (documento WO2002/0202541), 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridinas (documento WO2002/0238153), derivados de tiocarbamoilo, carboxamidas y sulfonamidas (documentos WO2006/013209, US2007/066646), derivados de tiazol (documentos WO2004/087138, WO2004/067521, WO2006/028269, WO2006/011631), compuestos descritos en el documento WO2005/082343; (compuestos revisados en: Matyus P et al., *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 1285-1298; Dunkel P et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 1827-1839). Otros documentos relevantes se mencionan en el apartado "Descripción de la invención" a continuación.

Ahora se ha encontrado que los inhibidores de SSAO, en particular, una clase especial de compuestos que contienen un grupo oxima y un sistema de anillo insaturado que se une al átomo de carbono del grupo oxima, opcionalmente a través de un resto alquileo, y 2-fenil-2-propen-1-il)hidrazina [2-fenilalilhidrazina; véase, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 36, 3155-3158 (1977), documentos WO2006/094201 y WO2005/014530] muestran efectos analgésicos potentes en la neuropatía traumática y la inflamación neurogénica.

Estas afecciones fisiopatológicas están mediadas por un daño mecánico de los nervios sensoriales peptidérgicos (en caso de neuropatía traumática) o una activación química de los nervios sensoriales peptidérgicos (en caso de inflamación neurogénica), dando lugar a una activación patológica y disfunciones de los nervios sensoriales peptidérgicos. La activación no deseada y la disfunción están implicadas en una hiperalgesia grave (el umbral de un estímulo doloroso que causa un comportamiento nocifensivo disminuye notablemente) y alodinia (un estímulo no doloroso se vuelve doloroso e induce un comportamiento nocifensivo).

La neuropatía traumática inducida por una lesión mecánica de los nervios (por ejemplo, la sufrida en accidentes, fracturas óseas u operaciones) está mediada por mecanismos complejos a nivel tanto de las terminaciones nerviosas periféricas como centrales de la respectiva región inervada, cuerno dorsal de la médula y otras regiones del cerebro relacionadas con el dolor. Estos son mecanismos completamente diferentes que los que participan en las afecciones metabólicas (diabéticas) y polineuropáticas tóxicas, por lo tanto, la presente invención no se puede considerar de ninguna manera que se ha obtenido y de ha extrapolado a partir de relaciones actualmente documentadas de complicaciones por SSAO y diabéticas. Las neuropatías metabólicas (causadas por diabetes, uremia, etc.) y las neuropatías tóxicas (causadas por agentes quimioterapéuticos, alcohol, etc.) son polineuropatías que afectan a los nervios de todo el cuerpo. Se deben principalmente a graves anomalías bioquímicas dentro de las neuronas. En el caso de una neuropatía diabética, estos cambios patológicos son las consecuencias de una hiperglucemia que da lugar a una lesión de los vasos sanguíneos alrededor de las fibras nerviosas y también a cambios perjudiciales en el estado metabólico de las neuronas (Kles KK y Vinik AI, *Curr. Diab. Rev.*, 2006, 2, 131-145). Estas alteraciones conducen a la producción de radicales libres y la activación de algunas rutas de transducción de señales que inducen disfunciones neuronales (Ceriello A, *Diabetes Care*, 2003, 26, 1589-1596).

Sin embargo, las neuropatías causadas por sucesos traumáticos (axonopatías inducidas por un daño mecánico) afectan a solo una o unas pocas estructuras anatómicas (mononeuropatía) y dan como resultado una activación patológica y disfunciones de los nervios sensoriales peptidérgicos. En estos casos, el dolor neuropático está causado por diferentes mecanismos en comparación con las polineuropatías metabólicas o tóxicas, tal como una interferencia anormal entre nervios sensoriales y simpáticos, cambios en la expresión de diferentes canales de iones, una marcada activación de células gliales etc., y está mediado por moléculas de señalización que son diferentes a las de la neuropatía diabética (Banoliel R et al., *Oral Dis.*, 2012, 18(4):317-32; Aley KO. y Levine JD, *Neuroscience.*, 2002, 111(2):389-97). También hay diferencias en la terapia de las neuropatías diabéticas y traumáticas. Agentes farmacoterapéuticos causales (ácido alfa-lipoico, benfotiamina) que ejercen una acción basada en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, están disponibles solo en la neuropatía diabética, pero no en la traumática (Miranda-Massari JR et al., *Curr Clin Pharmacol.*, 2011, 6(4):260-73). Los fármacos utilizados como terapia sintomática contra el dolor neuropático diabético incluyen antidepresivos, anticonvulsivos, opioides y algunos otros grupos (por ejemplo: lidocaína tópica, capsaicina). Su eficacia está bien documentada por datos basados en evidencias clínicas en polineuropatías dolorosas (como la diabética) y neuralgia postherpética, pero no en la neuropatía traumática. Además, estos fármacos no tratan la causa del dolor neuropático y no son eficaces en una gran proporción de pacientes (Finnerup et al., *Pain.*, 2010, 150(3):573-81).

Los mecanismos de sensibilización periférica y central desempeñan papeles importantes en el desarrollo del dolor crónico grave persistente, inducido por una lesión mecánica de los nervios, que no se trata con eficacia con los analgésicos convencionales. Por lo tanto, un dolor neuropático traumático intensivo es clínicamente un verdadero reto, ya que los opioides y los agentes no esteroideos antiinflamatorios (AINEs) inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) no son potentes en esas condiciones. Analgésicos auxiliares, tales como ciertos antiepilépticos y antidepresivos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inhibición de la ruta del dolor ascendente y/o la activación de la ruta inhibidora descendente, se pueden utilizar en algunos pacientes, pero no se pueden considerar que sean unas soluciones terapéuticas óptimas de los problemas debido a graves efectos secundarios agudos (cardiovasculares, SNC) y/o toxicidad crónica.

Además, una inflamación neurogénica (vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas, activación de células inflamatorias) inducida por la estimulación de nervios sensoriales peptidérgicos y los neuropéptidos sensoriales proinflamatorios liberados (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) tiene un papel muy importante en una variedad de diferentes enfermedades dolorosas inflamatorias agudas y crónicas (Chiu et al., *Nat. Neurosci.*, 2013, 15(8):1063-7), aunque no es el mecanismo exclusivo. Este es un mecanismo inflamatorio básicamente diferente en comparación con los procesos mediados por células inmunes, a menudo la etapa de iniciación muy temprana incluso en las enfermedades crónicas, es la que desencadena y luego incrementa notablemente otras rutas celulares. El componente inflamatorio neurogénico no está inhibido por los fármacos antiinflamatorios convencionales (inhibidores de COX), y los glucocorticoides son solamente moderadamente eficaces en dosis extremadamente altas en las que ejercen muchos efectos secundarios graves que limitan sus aplicaciones clínicas. Por lo tanto, es particularmente importante identificar nuevos mecanismos y dianas terapéuticas para inhibir el dolor inflamatorio neurogénico. Esto podría ayudar sustancialmente al tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos proporcionando beneficios terapéuticos a largo plazo para una gran población de pacientes.

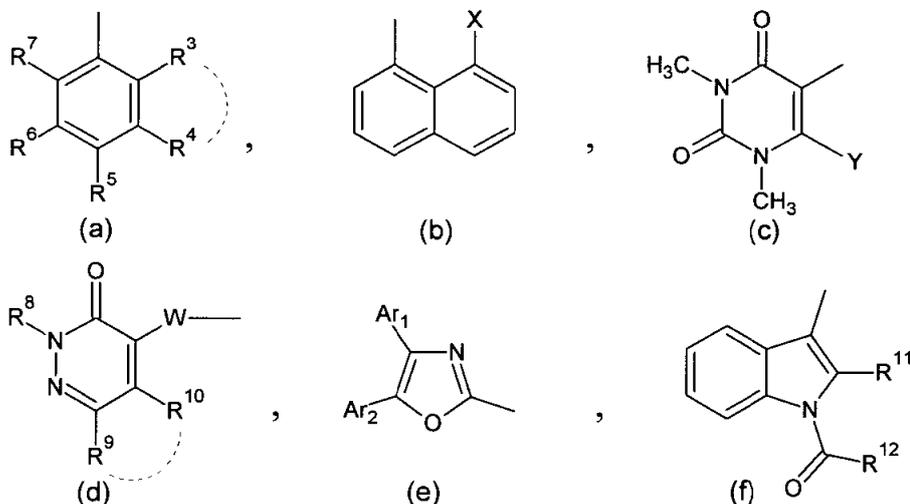
Compendio de la invención

1. La invención se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibidora de SSAO/VAP-1 para uso en el tratamiento de la hiperalgesia y la alodinia implicadas en la neuropatía traumática o la inflamación neurogénica.

Con otras palabras: la invención se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibidora de SSAO/VAP-1 para uso en la inhibición de la activación patológica y disfunciones de los nervios sensoriales peptidérgicos causadas por un daño mecánico o una activación química de los nervios sensoriales peptidérgicos en la inflamación neurogénica.

2. El compuesto mencionado en el punto 1 anterior en una realización preferida, tiene la fórmula general Ar-(CH₂)_n-CR₁=N-OR₂ (I') o una sal, hidrato o solvato de la misma - en la que

Ar es un grupo de fórmula:



- 5 R1 es H o alquilo inferior;
 R2 es H, alquilo inferior, bencilo, -(CH₂)_k-COOR₁₃, -(CH₂)_m-N(R₁₄R₁₅) o -CO-NH-R₁₆,
 en donde R₁₃ es alquilo inferior,
 k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;
 m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;
- 10 R₁₄ y R₁₅ son independientemente uno de otro alquilo inferior, o R₁₄ y R₁₅ junto con el nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,
 R₁₆ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;
- 15 R₃ y R₄ forman junto con los carbonos a los que están fijados, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos oxígenos, preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferentemente con metilo; o
 R₃ es H, halógeno, alquilo inferior u OR₁₇, en donde R₁₇ es H, alquilo inferior, alqueno inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;
- 20 R₄ es H u OR₁₉, en donde R₁₉ es alquilo inferior;
 R₅ es H o halógeno;
 R₆ es H o halógeno;
 R₇ es H, halógeno, OH, OR₂₀ o un fenilo sustituido con Z
 en donde R₂₀ es alquilo inferior o alqueno inferior, y Z es -CH=N-OH o halógeno;
- 25 X es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 Y es SR₂₁, OR₂₂, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alqueno inferior)amino, opcionalmente sustituido en N con alquilo inferior; en donde R₂₁ es alquilo inferior o fenilo y R₂₂ es alquilo inferior;
- 30 R₈ es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxis inferiores,

preferiblemente metoxi;

R9 es H o fenilo;

5 R10 es di(alquilo inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de alquilo inferior, alqueno inferior y fenilo;

o R9 y R10 junto con los átomos de carbono fijados forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alqueno inferior forman un grupo bicíclico fusionado;

10 W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;

R11 es alquilo inferior;

R12 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;

n es número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;

15 Ar1 y Ar2 son iguales o diferentes y representan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;

y cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina de los mismos;

en donde

20 "alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos que incluyen grupos de cadena recta (lineal), de cadena ramificada o cíclicos que tienen hasta 6 átomos de carbono;

"alqueno inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos insaturados que incluyen un grupo de cadena recta (lineal), cadena ramificada, grupos cíclicos y combinaciones de los mismos, que tienen hasta 6 átomos de carbono, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-);

25 "alcoxi inferior" se refiere a un grupo "(alquilo inferior)-O-", en donde el "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente.

3. Más preferiblemente, el compuesto de acuerdo con el punto 2 anterior se selecciona a partir del siguiente grupo:

oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído;

oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído;

30 oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

35 oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

O-metiloxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

40 oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

O-metiloxima de 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;
 oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;
 oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y
 oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-carbaldehído,

- 5 o cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de las formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato, solvato o sal de los mismos.
4. En una realización más preferida, el compuesto de acuerdo con el punto 3 anterior es la oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (véase también como SZV-1287 en las siguientes partes).
- 10 5. El compuesto mencionado en el punto 1 anterior en una realización preferida es la 2-fenil-2-propen-1-il)hidrazina (véase también como SZV-1911 en las siguientes partes) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto son sales de adición de ácido, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fumarato.

15 Los compuestos proporcionados en los puntos anteriores 3 a 5 son aquellos compuestos inhibidores de tipo SSAO/VAP-1 del tipo que contienen un grupo oxima y un sistema de anillo insaturado que se une al átomo de carbono del grupo oxima, opcionalmente a través de un resto alquileo. Algunos detalles adicionales de las definiciones anteriores y la preparación de los compuestos anteriores se describen con detalle en el documento WO 2010/029379 A1.

Descripción detallada de la invención

20 Como resultado de estudios exhaustivos, los presentes inventores han realizado la observación inesperada de que la inhibición de SSAO/VAP-1 inhibe eficazmente la hiperalgesia neuropática mecánica tanto en modelos de rata como de ratón de (I) lesión traumática de los nervios, así como de (II) hiperalgesia inflamatoria neurogénica.

25 Una disminución inducida por una operación del umbral de sensibilidad táctil se considera que es alodinia en la rata, ya que el estímulo mecánico es básicamente no doloroso, pero hiperalgesia en el ratón, ya que su pata es mucho más pequeña y la fuerza aplicada sobre la superficie plantar es un estímulo doloroso leve también en animales intactos. Hemos observado por primera vez que dos inhibidores de SSAO/VAP-1, SZV-1911 y SZV-1287, disminuían significativamente la alodinia neuropática mecánica inducida por ligadura del nervio ciático y la hiperalgesia, así como la hiperalgesia inflamatoria neurogénica que se desarrolla como respuesta a los mecanismos de sensibilización central. Por otra parte, aunque no influían en la hiperalgesia neuropática por frío, disminuían moderadamente la alodinia inflamatoria neurogénica aguda por calor (que solo era significativa en el caso de SZV-1287 después de RTX) mediada por procesos de sensibilización periférica. Estos descubrimientos sorprendentes indican una acción analgésica predominantemente central de estos compuestos, lo que es absolutamente novedoso.

30 El **modelo de lesión nerviosa** inducida por una ligadura parcial del nervio ciático es un modelo de mononeuropatía traumática bien establecido y ampliamente utilizado con un mecanismo complejo (Tanabe et al., J Neurosci Res., 2008, 86(15):3258-64), que es completamente diferente de la neuropatía diabética o el dolor inflamatorio. Aunque la sensibilización periférica a nivel de los terminales nerviosos en las extremidades posteriores está implicada como se muestra por la disminución de la tolerancia al frío (alodinia al frío), la sensibilización central es muy importante en la hiperalgesia mecánica en desarrollo descrita por la disminución del umbral mecanonociceptivo (el estímulo mecánico más bajo que provoca un comportamiento nocifensivo) (Campbell y Meyer, Neuron., 2006, 52(1): 77-92; Foulkes y Wood, Channels (Austin). 2007, 1(3):154-60).

40 RTX y formalina activan los canales iónicos TRPV1 y TRPA1 en los nervios sensoriales e inducen la liberación de neuropéptidos proinflamatorios que da lugar a una sensibilización terminal del nervio en la periferia y más tarde también de forma centralizada. Este componente de **dolor inflamatorio neurogénico** contribuye significativamente a la iniciación de una interacción compleja neuroinmune en varios procesos inflamatorios crónicos, desencadena y agrava la gravedad. En un ensayo con formalina, los animales muestran una reacción nocifensiva aguda como un resultado conductual de un reflejo complejo: la fase temprana (0-5 min) refleja una activación directa del nervio sensorial (quimionocicepción somática aguda), que no se inhibe con los analgésicos convencionales, y la fase tardía (20-45 min) se relaciona con la sensibilización terminal nerviosa después de la liberación de neuropéptidos sensoriales y la inflamación neurogénica aguda. Además de estos comportamientos nocifensivos característicos, hay una alodinia térmica temprana debida a una hiperalgesia mecánica periférica y de desarrollo tardío como respuesta a la sensibilización central, respectivamente. Todos estos parámetros informativos y relacionados con la enfermedad se pueden investigar de forma simultánea y fiable en este modelo de mecanismo bien establecido (McNamara et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104(33):13525-30).

Resumen de los dibujos

Figuras 1 A y B: El protocolo del ensayo se muestra esquemáticamente para la medición de la sensibilidad táctil mecánica y la tolerancia al frío en el modelo de mononeuropatía traumática en ratas (A) y ratones (B).

5 Figuras 2 A y B: Efecto de SZV-1911 y SZV-1287 sobre la alodinia mecánica inducida por ligadura del nervio ciático en la pata lesionada (A) y la pata contralateral (B) de las ratas, 7 días después de la operación en comparación con el vehículo.

Figuras 3 A y B: Efecto de SZV-1911 y SZV-1287 sobre los umbrales mecanonociceptivos de la pata ipsilateral (A) y la contralateral (B) de ratas con operación simulada, en comparación con el vehículo.

10 Figuras 4 A-D: Efecto de SZV-1911 (A-B) y SZV-1287 (C-D) sobre los umbrales mecanonociceptivos de la pata lesionada de ratones operados del nervio ciático, en comparación con el vehículo, el Día 3 y el Día 7, respectivamente.

Figuras 5 A-D: Efecto de SZV-1911 (A-B) y SZV-1287 (C-D) sobre la latencia de retirada de pata de la pata lesionada de ratones operados del nervio ciático, en comparación con el vehículo el Día 3 y el Día 7, respectivamente.

15 Figuras 6 A y B: El protocolo del ensayo se muestra esquemáticamente para la medición de los umbrales de calor nocivo y los umbrales mecanonociceptivos después de una administración i. pl. de resiniferatoxina (A) y formalina (B).

Figuras 7 A y B: Efectos de SZV-1911 y SZV-1287 sobre la hiperalgesia térmica (A) y mecánica (B) inducida por RTX en ratones, en comparación con el vehículo.

20 Figuras 8 A-C: Efectos de SZV-1287 sobre las reacciones nocifensivas agudas inducidas con formalina (A) y la disminución de los umbrales termonociceptivos (B) y mecanonociceptivos (C) de ratones.

Metodología: Modelos experimentales, protocolos y técnicas de medición

Preparación de la solución

25 Las soluciones se prepararon recientemente el día del experimento con solución salina estéril. SZV-1287 (preparado de acuerdo con el documento WO 2010/029379 A1) disuelto en solución salina y la solución era clara. La solución de SZV-1911 (preparado de acuerdo con el documento WO2006/094201 y WO2005/014530) se preparó con Tween 80 y etanol, se agitó correctamente con vórtice, se calentó moderadamente a 42°C y se sometió a ultrasonidos, pero todavía era opalescente. El volumen administrado i.p. era de 0,2 ml/100 g de peso corporal a partir de una solución de 10 mg/ml en ratas y 0,1 ml/10 g de peso corporal a partir de una solución de 2 mg/ml para obtener las dosis de 20 mg/kg. El disolvente de SZV-1911 se proporcionó a los animales tratados con vehículo en el mismo volumen.

30

Animales de experimentación y cuestiones éticas

Ligadura del nervio ciático - experimentos de mononeuropatía traumática inducida se realizaron en ratas Wistar macho (250-300 g), y en ratones macho C57B1/6, así como de hiperalgesia inducida con resiniferatoxina - o formalina. Las parejas reproductoras originales de los animales fueron adquiridas en Charles River Ltd. Todos los animales se mantuvieron en las instalaciones de animales del Departamento de Farmacología y Farmacoterapia de la Universidad de Pécs a 24-25°C, provistos con pienso estándar y agua *ad libitum*.

35

Todos los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo de Comunidades Europeas. Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética para Investigación Animal de la Universidad de Pécs. Se hicieron todos los esfuerzos posibles para minimizar el sufrimiento animal, para reducir el número de animales utilizados y para utilizar en técnicas *in vivo* si estaban disponibles.

40

I. Modelos de neuropatía

Protocolo experimental, modelo y técnicas de investigación

45 Antes de todos los experimentos, se realizó una medición del umbral de control con condicionamiento y tres mediciones del umbral de control fiable en tres días consecutivos. Todas las operaciones fueron llevadas a cabo por el mismo operador, que era ciego para las designaciones a grupos de animales y para la asignación del tratamiento (Fig. 1A para la rata, B para el paradigma experimental de ratón).

Investigación de la hiperalgesia mecánica y la alodinia al frío en mononeuropatía traumática inducida por ligadura del nervio ciático

50 El 3º y el 7º día después de la ligadura de los nervios, los umbrales mecano-nociceptivos se determinaron directamente antes y 15 min después de la administración i.p. del fármaco para observar la diferencia entre los

umbrales antes de la inyección y después de la inyección en los ratones. Se determinó la alodinia al frío en desarrollo después de la ligadura del nervio ciático los Días 3 y 7. En las ratas se examinó el desarrollo de la alodinia mecánica tan solo 7 días después de la ligadura del nervio ciático, de la misma manera que en los ratones. Solo los animales con un mínimo de 25% de hiperalgesia/alodinia se incluyeron en el estudio (Seltzer et al., Pain., 1990, 43(2):205-18; Pintér et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 2002, 366(2): 142-50).

El procedimiento de operación del nervio ciático

Los ratones fueron anestesiados con una combinación de ketamina y xilazina (100 mg/kg y 5 mg/kg i.p. respectivamente), pero en las ratas se utilizó pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p.). El nervio ciático común se expuso de manera unilateral en el lado derecho a la altura del muslo y 1/3-1/2 del tronco nervioso se separó con cuidado y se ligó firmemente utilizando una sutura de seda siliconizada (Ethicone 5-0 y 8.0, respectivamente). Después se cerró la herida y se permitió que los animales sobrevivieran durante 8 días (Seltzer, 1990; Malmberg y Basbaum 1998; Bolcskei et al. 2005; Sandor et al 2010.). Durante ese período, se desarrollaron signos de dolor espontáneo (manteniendo las patas en posición elevada transitoriamente durante 2-3 días) y de hiperalgesia mecánica y alodinia al frío. Con el fin de investigar la eficacia de estos fármacos, se examinó el descenso de la sensibilidad al tacto mecánico el Día 3, sin embargo, el umbral mecánico se desarrolla completamente 7 días después de la operación quirúrgica.

Estimulación con frío

Un estímulo frío nocivo se aplicó mediante la inmersión de una de las patas traseras de los múridos en agua helada, permaneciendo la temperatura constante a 0°C. La percepción de frío se evaluó como el tiempo que tardaba el animal en retirar su pata del agua fría, el tiempo de corte era de 180 segundos. El comportamiento de retirada de la pata representa un método coherente y reproducible para la determinación de la hipersensibilidad de la nocicepción al frío después de la ligadura del nervio ciático.

Medición de la sensibilidad al tacto mecánico

Los umbrales de sensibilidad al tacto mecánico de la superficie plantar de las patas, se determinó por aestesiometría (Ugo Basile Dynamic Plantar Aesthesiometer 37400; Comerio, Italia). Este es un dispositivo electrónico de von Frey, en el que los animales se movían libremente en uno de los compartimentos de la caja colocada sobre la superficie de malla metálica. Después de una aclimatación tras el cese de la conducta exploratoria, la unidad estimuladora táctil se colocó debajo la pata del animal, utilizando un espejo en ángulo ajustable para colocar el filamento por debajo de la zona diana de la superficie plantar. Entonces un accionador electrodinámico de diseño propio elevaba un filamento de metal recto, que tocaba la superficie plantar y comenzaba a ejercer una fuerza hacia arriba que aumentaba con un ritmo de aplicación preestablecido, hasta que se llegaba a una señal de parada (retirada de la pata). Se obtuvo el umbral de retirada de la pata en gramos. La hiperalgesia o alodinia (disminución de los umbrales de retirada) se expresó como un porcentaje mediante la comparación de los datos de cada animal individual con los tres umbrales de control iniciales promediados.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm e.e.m. Las parejas de datos antes del fármaco y después del fármaco dentro de cada grupo se compararon con ANOVA de 2 vías seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ se consideraron significativas.

El protocolo de la prueba se muestra esquemáticamente en las Figuras 1 A y B.

Acción analgésica de los inhibidores de SSAO en mononeuropatía traumática

Efectos sobre la hiperalgesia inducida por ligadura del nervio ciático en ratas

Siete días después de la ligadura del nervio, se desarrolló una alodinia mecánica de aproximadamente un 40-50% en el miembro operado de las ratas. El vehículo (0,2 ml/100 g de peso corporal) no alteraba la alodinia mecánica 15 minutos más tarde (valor antes de la inyección $41,5 \pm 7,2\%$ frente a $46,7 \pm 5,7\%$), pero el tratamiento previo con las dosis i.p. de 20 mg/kg de ambos SZV-1287 y SZV-1911, reducía significativamente la alodinia antes de la inyección de $48,8 \pm 6,2\%$ y $47,8 \pm 7,9\%$ a $34,6 \pm 7,6\%$ y $32,9 \pm 3,4\%$, respectivamente. Los efectos inhibidores de aproximadamente un 30% de los dos compuestos no diferían significativamente entre sí. No se detectó ningún cambio de los umbrales mecanonociceptivos tanto en el lado contralateral del grupo operado (Figura 2 B) como en el grupo con operación simulada. Los resultados se muestran en las Figuras 2 A y B.

Los valores de la alodinia se calcularon como un % mediante la comparación de los umbrales mecanonociceptivos medidos el 7º día, con los valores umbrales iniciales medios. Las parejas de columnas representan la alodinia antes de la inyección del fármaco y 15 min después de la administración del compuesto/vehículo. Los resultados se expresan como medias \pm e.e.m. de los cambios del umbral mecanonociceptivo de $n = 7$ ratas en las ratas tratadas con vehículo y 8-8 en ambos grupos tratados con el compuesto. Los datos se analizaron con ANOVA de una vía seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni en comparación para determinar las diferencias entre los valores

antes de la inyección y después de la inyección de los grupos respectivos, *p <0,05.

Los efectos de SZV-1911 y SZV-1287 sobre los umbrales mecanonociceptivos de la pata ipsilateral (A) y de la contralateral (B) de las ratas con operación simulada, en comparación con el vehículo, se muestran en las Figuras 3 A y 3B.

5 *Efectos sobre la hiperalgesia inducida por ligadura del nervio ciático en ratones*

10 Para investigar los efectos de los inhibidores de SSAO se realizó el ligamiento del nervio ciático en ratones TRPA1 de tipo silvestre. Tres días después de la operación, el desarrollo de hiperalgesia mecánica era de aproximadamente un 40% en todos los grupos, la cual aumentó incluso el Día 7. La hiperalgesia se redujo significativamente 15 minutos después de la administración i.p. de una dosis única de 20 mg/kg de SZV-1911, en comparación con sus valores de control postoperatorios.

Al investigar la alodinia al frío, que es un síntoma de mononeuropatía traumática causada por la ligadura del nervio ciático, no observó ningún cambio significativo.

15 Los efectos de SZV-1911 (A-B) y SZV-1287 (C-D) sobre los umbrales mecanonociceptivos de la pata lesionada de ratones operados en el nervio ciático en comparación con el vehículo el Día 3 y el Día 7, respectivamente, se muestran en Las Figuras 4 A, B, C y D.

20 Los valores de la hiperalgesia mecánica se determinaron como un % mediante la comparación de los umbrales nociceptivos medidos los días 3 y 7 después de la operación, con los valores umbrales mecanonociceptivos iniciales medios. Las parejas de columnas representan la hiperalgesia antes de la inyección del fármaco y 15 min después de la administración de compuesto/disolvente. Los resultados se expresan como medias \pm e.e.m. de los cambios de umbral termonociceptivo y mecanonociceptivo de n = 6-6 en los grupos de ratones TRPA1^{+/+} así como TRPA1^{-/-} tratados con vehículo/compuesto. Los datos se analizaron con ANOVA de una vía seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni en comparación para determinar las diferencias entre los valores antes de la inyección y después de la inyección de los grupos respectivos. *p <0,05.

25 Los efectos de SZV-1911 (A-B) y SZV-1287 (C-D) sobre la latencia de retirada de pata de la pata lesionada de ratones operados del nervio ciático, en comparación con el vehículo el Día 3 y el Día 7, respectivamente, se muestran en las Figuras 5 A, B, C y D.

30 Los valores de latencia de retirada de pata se determinaron como un % mediante la comparación de las latencias medidas los días 3 y 7 después de la operación, con los valores de latencia inicial media. Las parejas de columnas representan el cambio de la latencia de retirada de pata antes de la inyección de fármaco y 15 min después de la administración del compuesto/disolvente. Los resultados se expresan como medias \pm e.e.m. de los cambios de la latencia del comportamiento de retirada de n = 6-6 ratones por grupo. Los datos se analizaron con ANOVA de una vía seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni, en comparación para determinar las diferencias entre los valores antes de la inyección y después de la inyección de los grupos respectivos. *p <0,05.

II. Modelos de inflamación neurogénica

35 *Hiperalgesia térmica y mecánica provocada por resiniferatoxina*

40 La resiniferatoxina (RTX) es un potente agonista de los receptores potenciales transitorios 1 vainilloides (TRPV1), que se expresan principalmente en una terminación nerviosa sensorial sensible a capsicina. Una inyección intraplantar (i.pl.) de RTX (0,03 μ g/ml; 20 μ l) en una de las patas traseras inducía una inflamación aguda y una disminución fuerte de los umbrales térmicos y mecánicos. Después de aplicar una dosis única de pretratamiento -10 minutos antes de la prueba, la medición termonociceptiva se repitió a los 5, 10, 15, 20 minutos, mientras que las pruebas mecanonociceptivas se observaron a las 2, 4, 6, 24 horas.

La formalina inducía un comportamiento nocifensivo somático agudo

45 La formalina (solución de formaldehído al 37%; Ph.Hg. VII.; 20 μ l, 2,5%, i.pl.) inyectada en la pata trasera derecha que se conoce como un agonista selectivo del receptor potencial transitorio 1 de anquirina (TRPA1), induce reacciones nocifensivas en dos fases, la primera de las cuales (0-5 min) se piensa que es debida a un efecto quimionociceptivo directo de la formalina, mientras que la segunda (20-45 min) está mediada principalmente por reacciones inflamatorias (Tjolsen et al., 1992). Después de aplicar una dosis única de pretratamiento -10 minutos antes de la prueba, la medición termonociceptiva se realizó al cabo de 1 hora mientras que la prueba mecanonociceptiva se observó a las 2, 4 horas.

50 *Determinación de los umbrales de calor nocivo*

El umbral de calor nocivo de la pata, que se define como la temperatura más baja que provoca un comportamiento nocifensivo, se midió con una placa caliente con incremento de temperatura (IITC Life Science, Woodland Hills, CA, EE.UU.). Después de la habituación, los ratones fueron colocados sobre la placa, que se calentó entonces hasta la temperatura ambiente, a una velocidad de 12°C/min hasta que los animales mostraron un comportamiento

nocifensivo (lamiendo, levantando o sacudiendo una de las patas traseras). La temperatura correspondiente de la placa fue considerada como el umbral de calor nocivo.

El protocolo de la prueba se muestra esquemáticamente en las Figuras 6 A y B.

Efectos sobre la hiperalgesia inducida por RTX

5 El valor umbral por medio de calor del control era de $43,73 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en animales C57B1/6 machos. La administración intraplantar de RTX causaba en primer lugar, después de pocos minutos, una disminución fuerte del umbral de calor, aprox. 8 grados en el grupo de animales tratados previamente con disolvente. Esta disminución era significativamente inferior ($1-2^{\circ}\text{C}$) en los ratones que habían sido inyectados por vía intraperitoneal con el pretratamiento de 20 mg/kg de SZV-1287, y se mantuvo durante 15 minutos. Dos horas después de la aplicación, se desarrolló la hiperalgesia mecánica. El cambio del umbral mecanonociceptivo en el grupo tratado con solvente era de $47,1 \pm 6\%$ a las 2 horas y de $35,3 \pm 3\%$ a las 4 horas. Estos cambios se redujeron significativamente en el grupo al que se había inyectado SZV-1911, $14,7 \pm 6\%$ y $6,5 \pm 6\%$, respectivamente, a las 2 y 4 horas. Esta reducción del umbral mecanonociceptivo era de $22,1 \pm 7\%$ en el grupo tratado con SZV-1287 a las 2 horas.

10 Los efectos de SZV-1911 y SZV-1287 sobre la hiperalgesia térmica (A) y mecánica (B) inducida con RTX en los ratones, en comparación con el vehículo se muestran en las Figuras 7 A y B.

15 Las líneas representan la hiperalgesia térmica y mecánica antes de la inyección de fármaco y a los 5, 10, 15, 20 min, así como a las 2, 4, 6, 24 horas, respectivamente, después de la administración del compuesto/disolvente. Los resultados se expresan como medias \pm e.e.m. de los cambios del umbral termonociceptivo y mecanonociceptivo de $n = 7-8$ por grupo. Los datos se analizaron con ANOVA de dos vías seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni en comparación para determinar las diferencias entre los valores antes de la inyección y después de la inyección de los respectivos grupos $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ de SZV-1287 frente a la solución salina, y $####p < 0,001$ de SZV-1911 frente a la solución salina.

Efectos sobre los comportamientos nocifensivos agudos inducidos con formalina e hiperalgesia

20 Un comportamiento nocifensivo expresado como la duración total de lamidos y elevaciones de la pata era significativamente menor en los ratones tratados con SZV-1287 tanto en la fase temprana (0-5 min) haciendo referencia a la quimionocicepción aguda, como en la fase tardía (20-45 min) provocado por la reacción inflamatoria.

Los umbrales termonociceptivos basales eran $44,8 \pm 1,7$ y $44,9 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, los cuales se redujeron significativamente mediante la aplicación de formalina a $37,5 \pm 4$ y $37,4 \pm 3^{\circ}\text{C}$ en los ratones tratados con SZV-1287, así como en los tratados con solución salina, respectivamente.

25 Los efectos de SZV-1287 sobre las reacciones nocifensivas agudas inducidas con formalina (A) y la disminución de los umbrales termonociceptivos (B) y mecanonociceptivos (C) de los ratones, se muestran en las Figuras 8 A, B y C.

30 La duración total del lamido y elevación de la pata se expresó para representar el comportamiento nociceptivo. Las parejas de columnas representan la hiperalgesia térmica antes de la inyección de fármaco y 1 hora después de la administración de compuesto/disolvente. Los valores de la hiperalgesia mecánica se determinaron como un % mediante la comparación de los umbrales nociceptivos medidos a las 2 y 4 horas después de la aplicación, con los valores umbrales iniciales. Los resultados se expresan como medias \pm e.e.m. de los cambios de umbrales termonociceptivos y mecanonociceptivos de $n = 11-11$ animales/grupos. Los datos se analizaron con ANOVA de una vía seguida por una prueba a posteriori de Bonferroni en comparación para determinar diferencias entre los valores antes de la inyección y después de la inyección de los grupos respectivos.

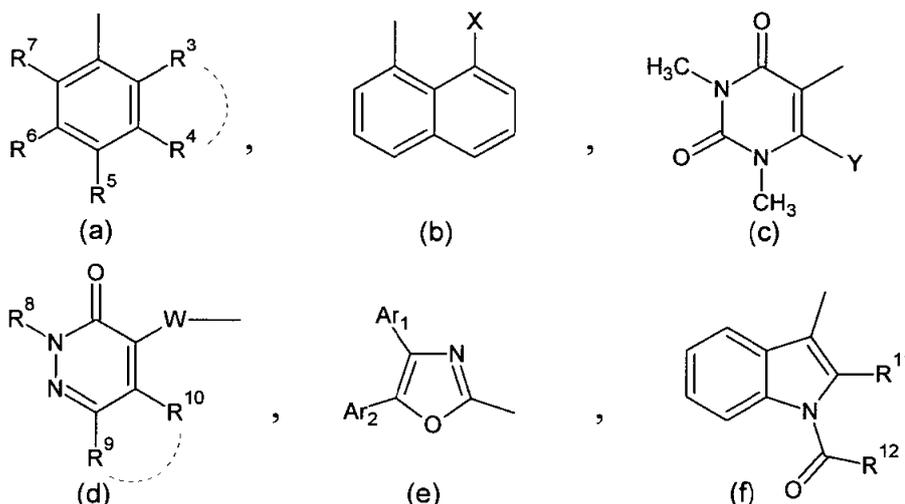
35
40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene actividad inhibitora de SSAO/VAP-1 para uso en el tratamiento de la hiperalgesia y la alodinia implicadas en la neuropatía traumática o la inflamación neurogénica.

2. Compuesto para uso según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-\text{CR}_1=\text{N}-\text{OR}_2$ (I') o una sal, un hidrato o un solvato del mismo - en la que

Ar es un grupo de fórmula:



R1 es H o alquilo inferior;

R2 es H, alquilo inferior, bencilo, $-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}_{14}\text{R}_{15})$ o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_{16}$,

en donde R13 es alquilo inferior,

k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;

m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;

R14 y R15 son independientemente uno de otro alquilo inferior, o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,

R16 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;

R3 y R4 forman junto con los carbonos a los que están fijados un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos oxígenos, preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferentemente con metilo; o

R3 es H, halógeno, alquilo inferior u OR_{17} , en donde R17 es H, alquilo inferior, alqueno inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;

R4 es H u OR_{19} , en donde R19 es alquilo inferior;

R5 es H o halógeno;

R6 es H o halógeno;

R7 es H, halógeno, OH, OR_{20} o un fenilo sustituido con Z

en donde R20 es alquilo inferior o alqueno inferior, y Z es $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ o halógeno;

X es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es SR_{21} , OR_{22} , un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alqueno inferior)

inferior)amino, opcionalmente sustituido en N con alquilo inferior; en donde R21 es alquilo inferior o fenilo y R22 es alquilo inferior;

R8 es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxi inferior, preferiblemente metoxi;

5 R9 es H o fenilo;

R10 es di(alquilo inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de alquilo inferior, alqueno inferior y fenilo;

10 o R9 y R10 junto con los átomos de carbono fijados forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alqueno inferior forman un grupo bicíclico fusionado;

W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;

R11 es alquilo inferior;

15 R12 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;

n es número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;

Ar1 y Ar2 son iguales o diferentes y representan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;

20 y cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina de los mismos;

en donde

"alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos que incluyen grupos de cadena recta (lineal), de cadena ramificada o cíclicos que tienen hasta 6 átomos de carbono;

25 "alqueno inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos insaturados que incluyen una cadena recta (lineal), una cadena ramificada, grupos cíclicos y combinaciones de los mismos, que tienen hasta 6 átomos de carbono, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-);

"alcoxi inferior" se refiere a un grupo "(alquilo inferior)-O-", en donde el "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente.

3. Un compuesto para uso según la reivindicación 2, que se selecciona a partir del siguiente grupo:

30 oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído;

oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído;

oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

35 oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

40 O-metiloxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

O-metiloxima de 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído;

5 oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y

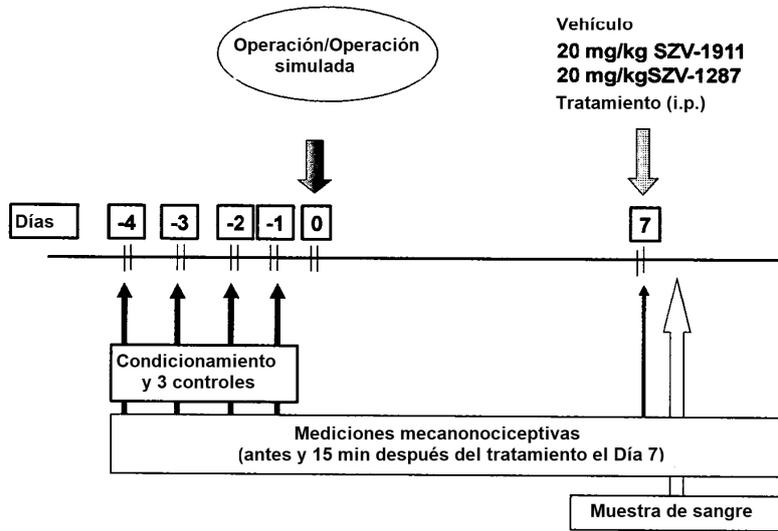
oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1H-indol-3-carbaldehído,

o cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de las formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato, solvato o sal de los mismos.

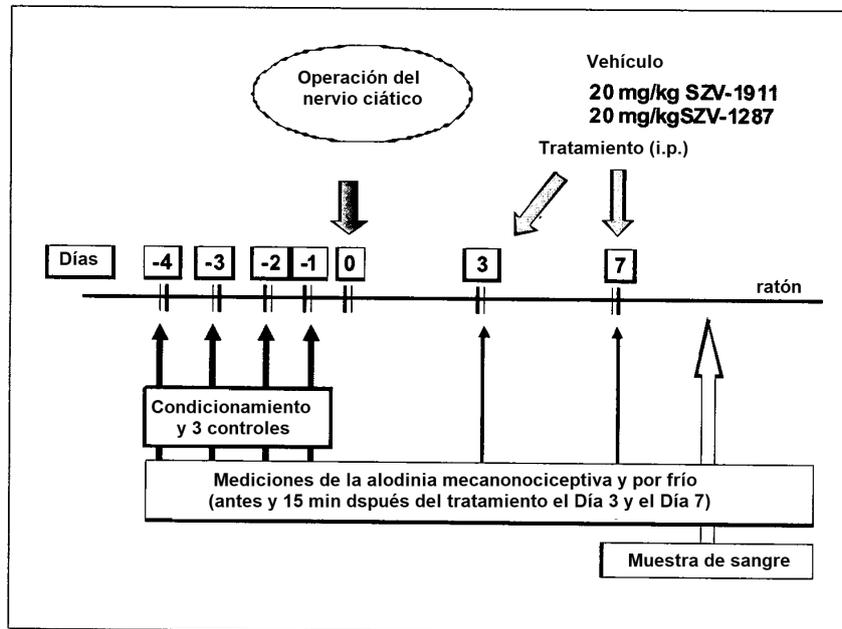
4. Un compuesto para uso según la reivindicación 3, que es la oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal.

10 5. Compuesto para uso según la reivindicación 1, que es la 2-fenil-2-propen-1-il)hidrazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

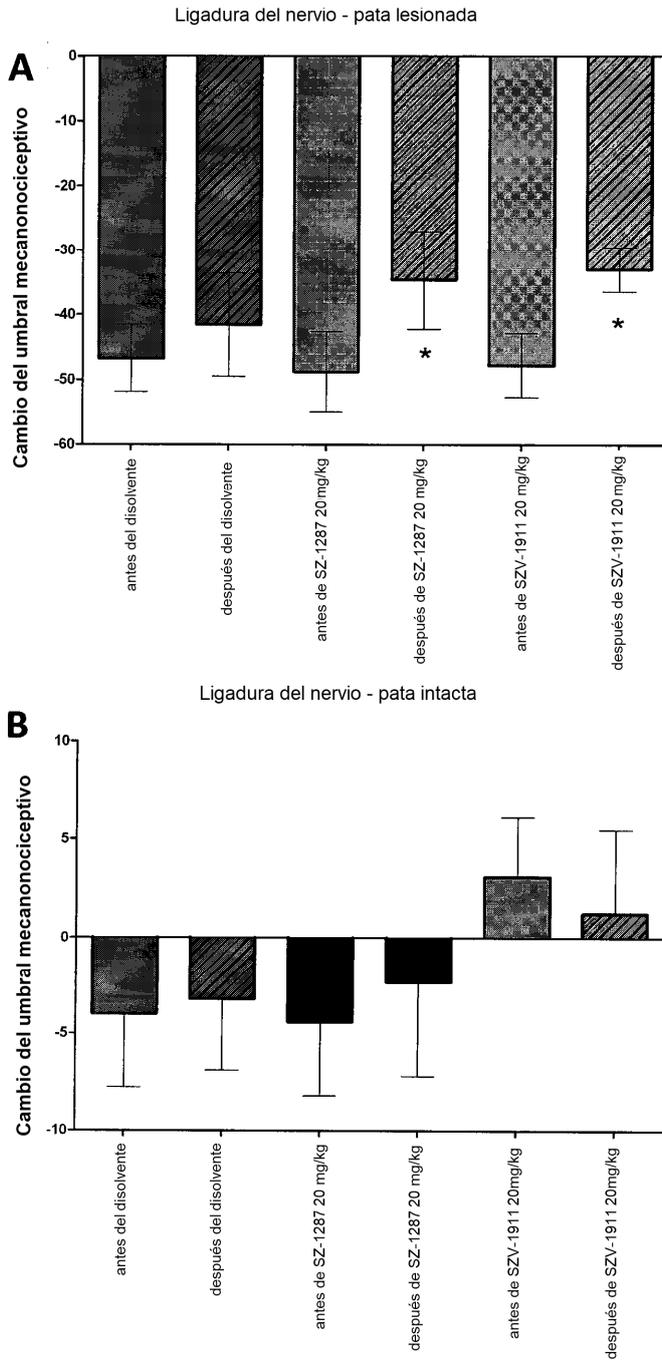
A



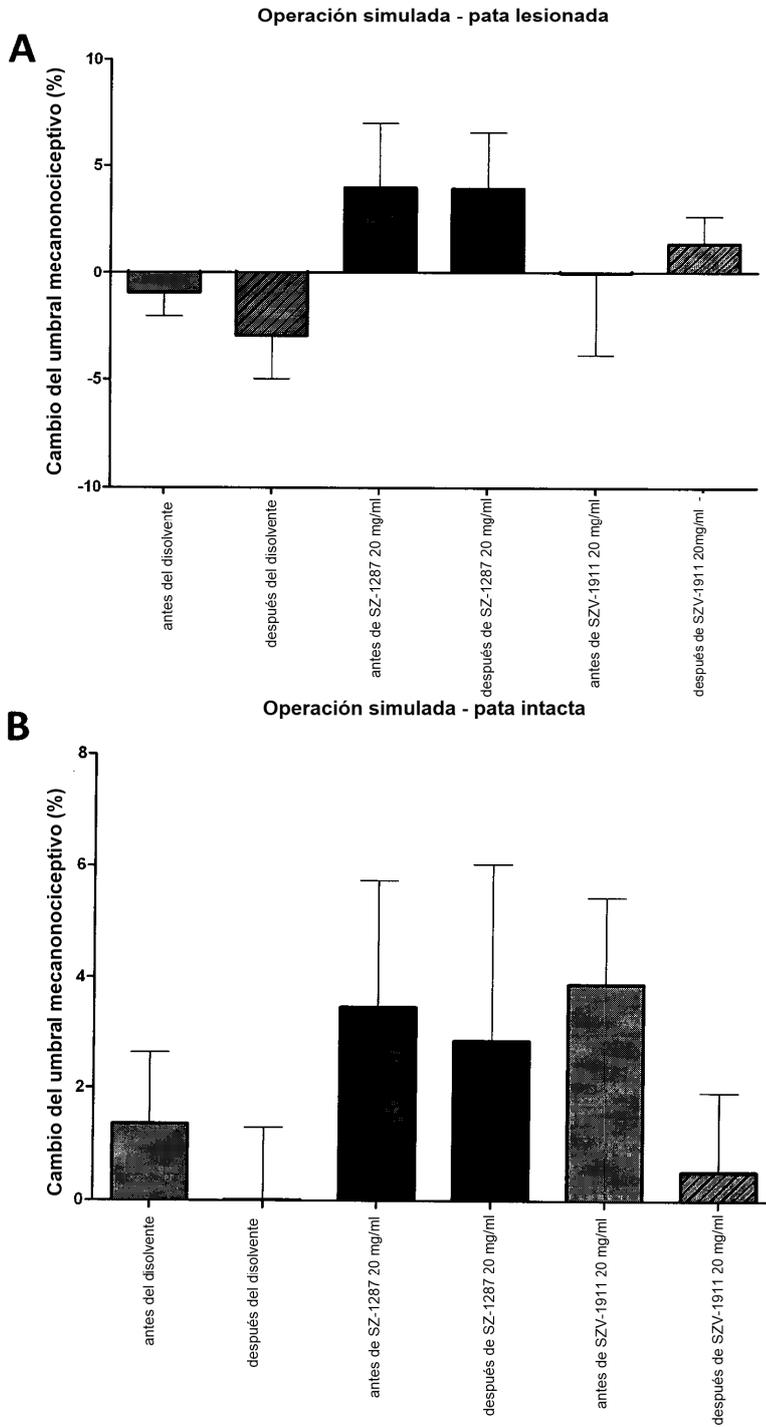
B



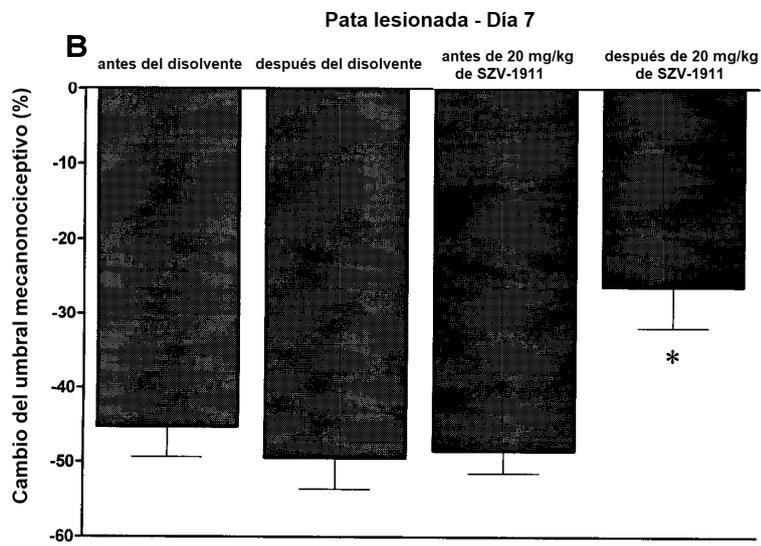
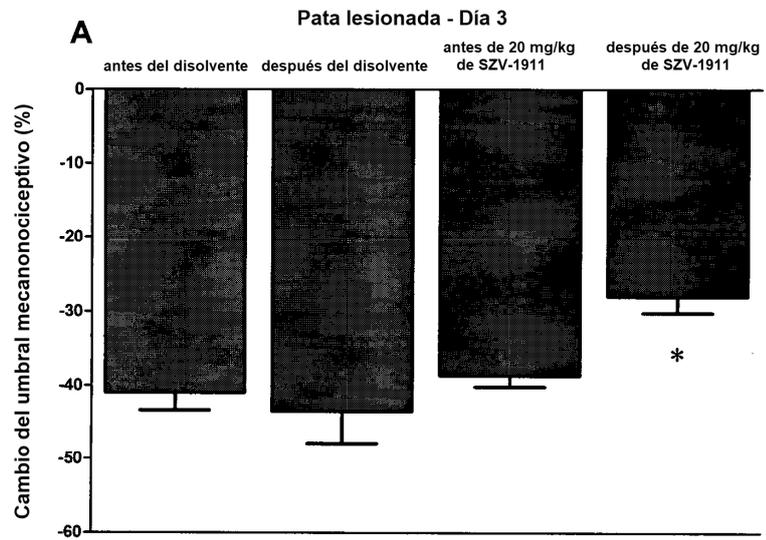
Figuras 1 A y B



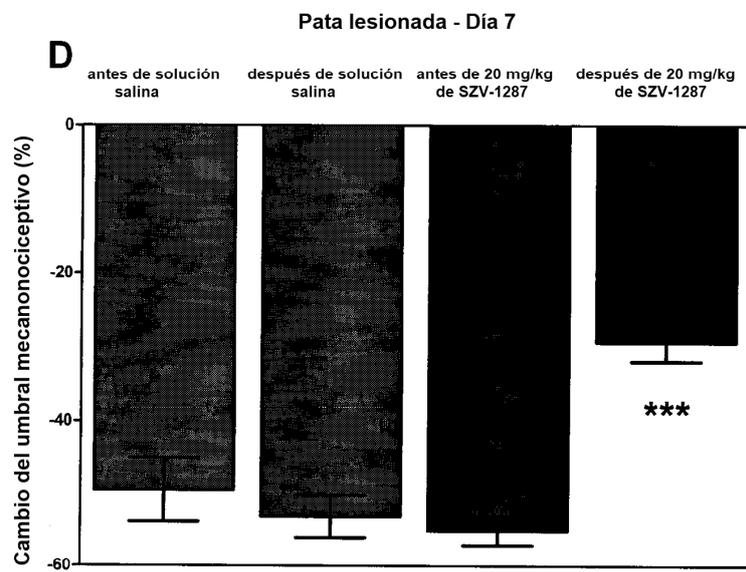
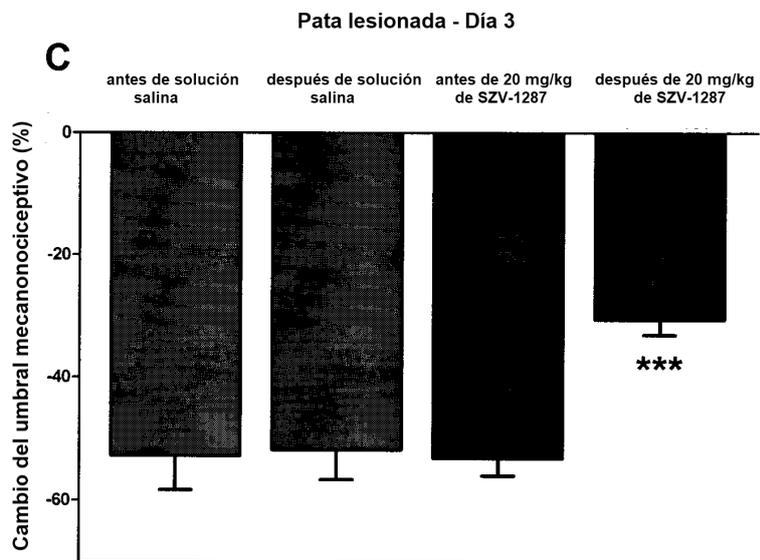
Figuras 2 A y B



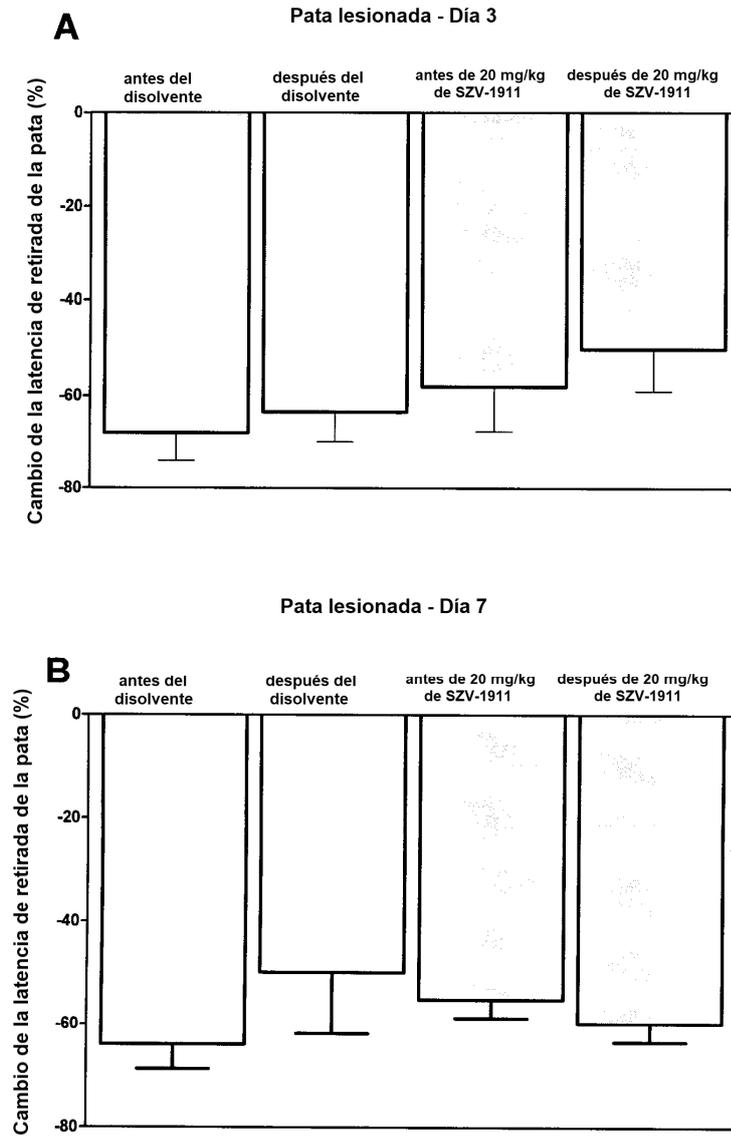
Figuras 3 A y B



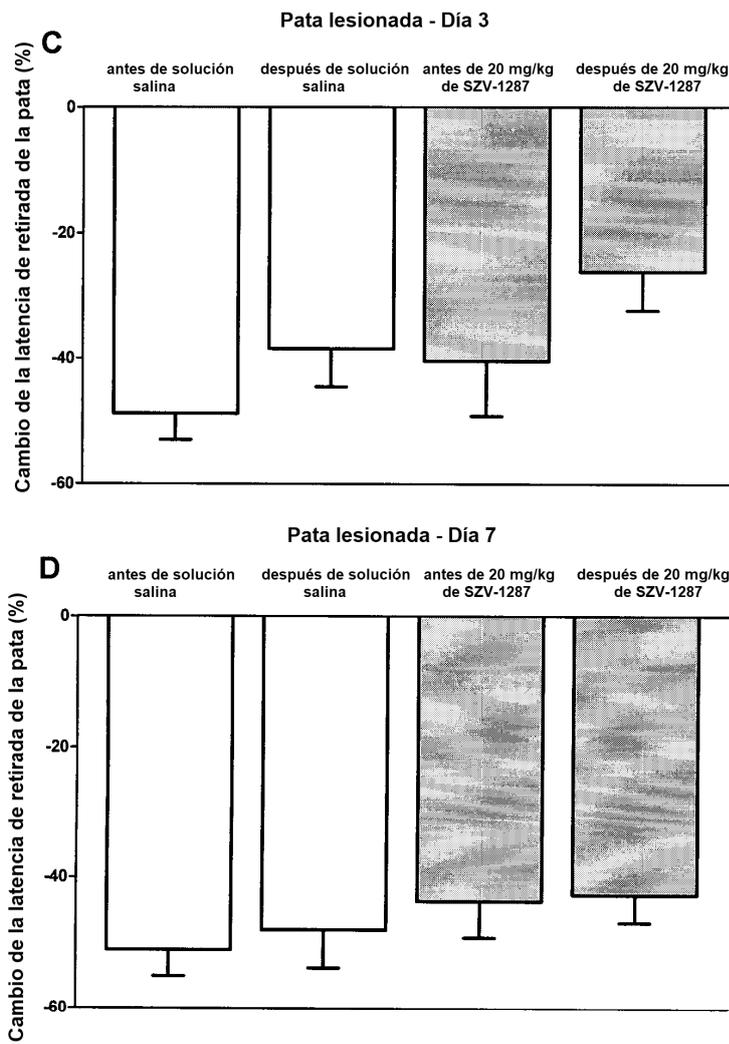
Figuras 4 A y B



Figuras 4 C y D

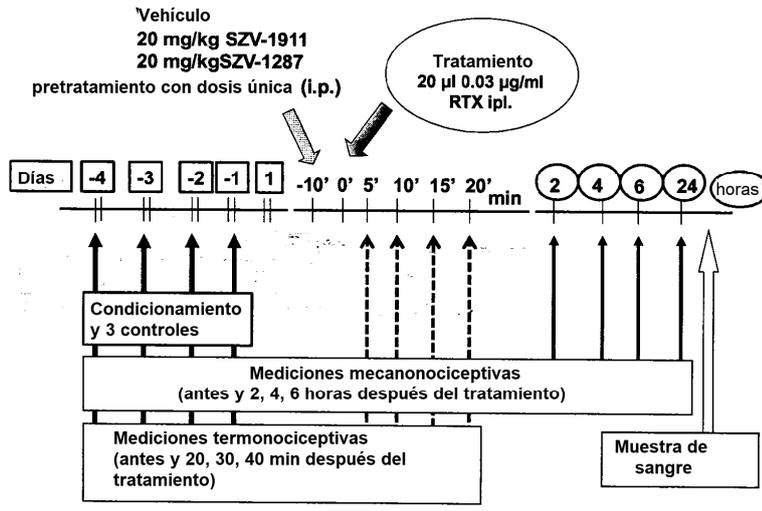


Figuras 5 A y B

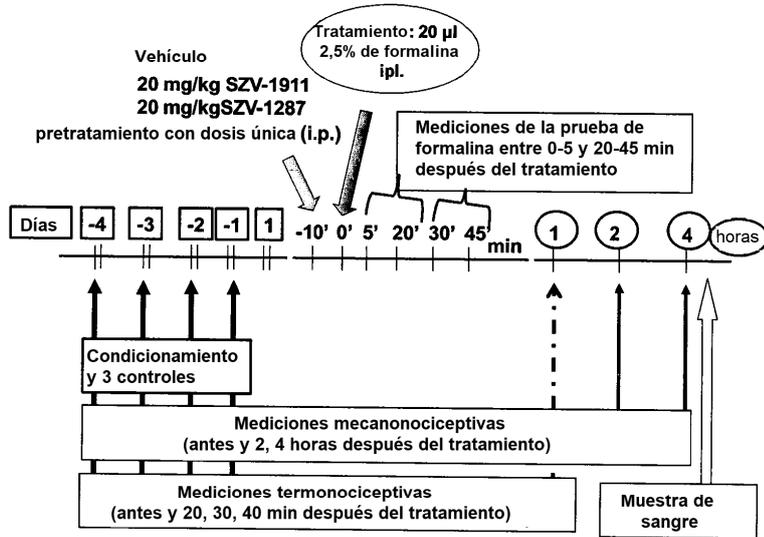


Figuras 5 C y D

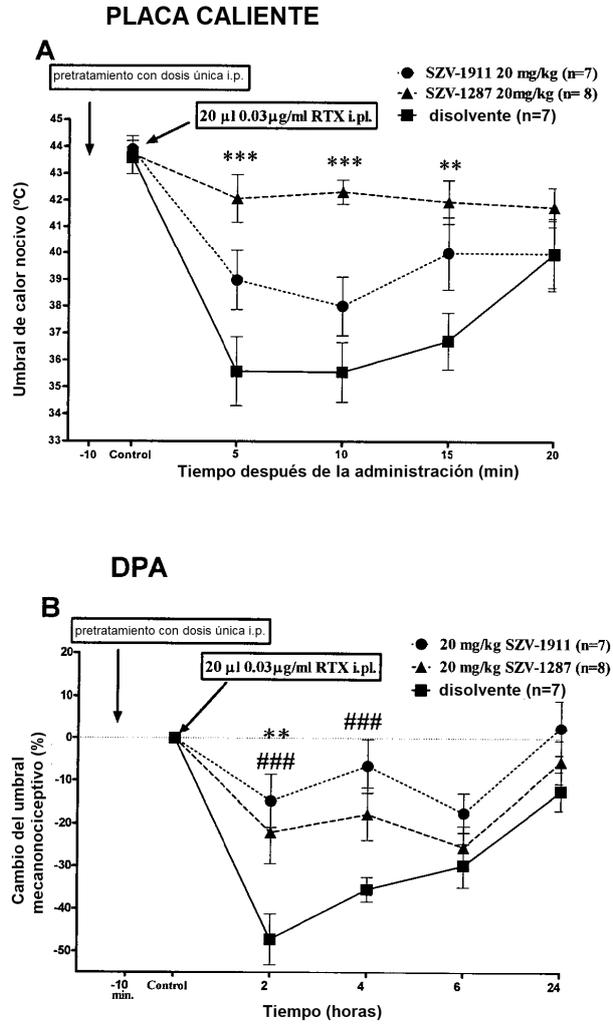
A



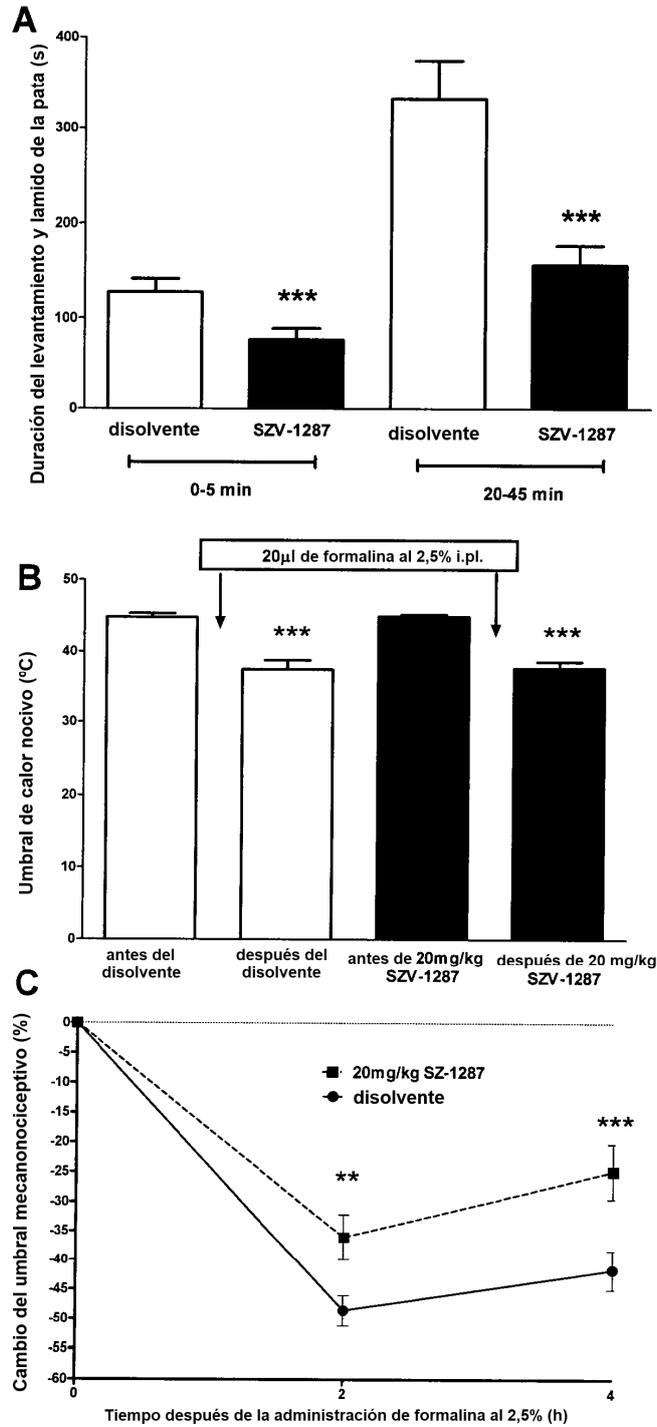
B



Figuras 6 A y B



Figuras 7 A y B



Figuras 8 A, B y C