

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 985**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2019** **PCT/JP2019/014045**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19189781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2019** **E 19776508 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2025** **EP 3777858**

54 Título: **Agente para inhibir un aumento de la concentración de calcio intraneuronal**

30 Prioridad:

30.03.2018 JP 2018066541

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.06.2025

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.00%)
1-1, Nihonbashi-muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

SERIZAWA KANAKO;
NISHIMURA KAZUMI;
SUZUKI TOMOHIKO y
NISHI TATSUYA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 023 985 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

Agente para inhibir un aumento de la concentración de calcio intraneuronal

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de amina cíclica o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal y a una composición farmacéutica que contiene dicho derivado de amina cíclica o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la técnica

El calcio intracelular en las neuronas desempeña un papel muy importante como mensajero de la transducción de señales intracelulares en la regulación de funciones celulares tales como diferenciación, proliferación, crecimiento, supervivencia, apoptosis, transcripción génica, excitación de membrana, liberación de neurotransmisores y plasticidad sináptica (documentos no de patente 1 y 2).

La concentración de calcio intracelular se mantiene en de varias decenas a cientos de nmol/l en estado normal, mientras que la concentración de calcio intracelular aumenta hasta de varios cientos de nmol/l a varias decenas de $\mu\text{mol/l}$ cuando las células se estimulan de diversas maneras. Este aumento de la concentración de calcio intracelular provoca diversas respuestas vitales. Tras completarse las respuestas vitales necesarias, la concentración de calcio intracelular se restablece a su nivel normal. Por tanto, para ejercer normalmente las funciones de las células, es esencial controlar estrictamente la concentración de calcio intracelular que fluye hacia el interior o hacia el exterior de las células mediante diversos receptores, canales iónicos, etc.

En las neuronas, la transmisión excitadora, que es la función importante de las neuronas, se produce cuando aumenta la concentración de calcio intracelular. Si la concentración de calcio intraneuronal queda fuera del estricto control debido a alguna causa, se produce un aumento anómalo de la concentración de calcio intraneuronal, provocando como consecuencia muchas enfermedades y trastornos nerviosos. Este aumento anómalo de la concentración de calcio intraneuronal se indica mediante, por ejemplo, una concentración de calcio intraneuronal más allá de un intervalo normal, la duración de un aumento de la concentración de calcio intraneuronal más allá de un intervalo normal, o el número de aumentos de la concentración de calcio intraneuronal por unidad de tiempo más allá de un intervalo normal. Por ejemplo, la epilepsia se considera una enfermedad que está provocada por una excitación anómala de las neuronas cerebrales, específicamente, un aumento anómalo del número de aumentos de la concentración de calcio intraneuronal por unidad de tiempo. Se sabe que la gabapentina, un agente terapéutico para la epilepsia, se une a un canal de calcio dependiente del voltaje presente de manera presináptica en las neuronas excitadoras, e inhibe la transmisión sináptica excitadora, ejerciendo de ese modo una acción antiepiléptica (documento no de patente 3). Por tanto, los agentes para inhibir un aumento de la concentración de calcio intraneuronal son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos nerviosos provocados por hiperexcitabilidad neuronal asociada con un aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

Los documentos de patente 1 y 2 dan a conocer que los derivados de amina cíclica tienen una acción analgésica, pero no dan a conocer ni sugieren sus efectos relacionados con la inhibición de un aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

Lista de referencias50 **Bibliografía de patentes**

Documento de patente 1: publicación internacional n.º WO 2013/147160

Documento de patente 2: publicación internacional n.º WO 2016/136944

55 **Bibliografía no de patentes**

Documento no de patente 1: Berridge, Neuron, 1998, vol. 21, págs. 13-26

Documento no de patente 2: Pchitskaya *et al.*, Cell Calcium, 2018, vol. 70, págs. 87-94

Documento no de patente 3: Fink *et al.*, British Journal of Pharmacology, 2000, vol. 130, págs. 900-906

Sumario de la invención65 **Problema técnico**

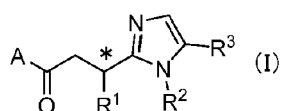
Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para su uso en la inhibición de un aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

5 Solución al problema

Como resultado de intensos estudios para lograr el objeto anterior, los presentes inventores descubrieron que el derivado de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un notable efecto inhibidor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

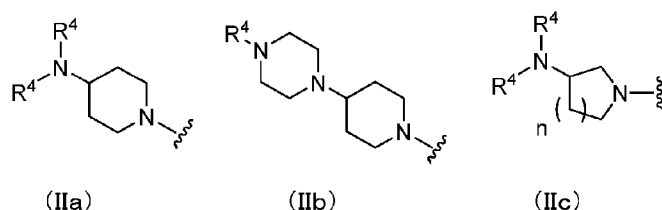
Específicamente, la presente invención proporciona un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal seleccionada del grupo que consiste en enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar y epilepsia; lesión de médula espinal; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito:

[Fórmula 1]



en donde A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc):

[Fórmula 2]



en donde R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, cada R⁴ representa independientemente un grupo metilo o un grupo etilo, n representa 1 ó 2, y cuando R¹ representa un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIa), en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S. El efecto inhibidor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede potenciarse mediante la definición tal como se mencionó anteriormente.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIb), en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S. El efecto inhibidor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede potenciarse mediante la definición tal como se mencionó anteriormente.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIc), y n sea 1 ó 2, en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S. El efecto inhibidor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede potenciarse mediante la definición tal como se mencionó anteriormente.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno; en

este caso, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. El efecto inhibitor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede potenciarse más mediante la definición tal como se mencionó anteriormente.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un grupo hidroxilo; en este caso, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. La configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S. El efecto inhibitor sobre el aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede potenciarse adicionalmente mediante la definición tal como se mencionó anteriormente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se definió anteriormente, y un excipiente farmacológicamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal seleccionada del grupo que consiste en enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar y epilepsia; lesión de médula espinal; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito.

Las enfermedades relacionadas con hiperexcitabilidad neuronal mencionadas anteriormente son: enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar, y epilepsia; lesión de médula espinal; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito.

Esta descripción incluye el contenido tal como se da a conocer en la solicitud de patente japonesa n.º 2018-066541, que es bibliografía prioritaria de la presente solicitud.

Efectos ventajosos de la invención

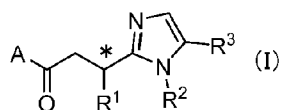
El derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede inhibir un aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

Descripción de realizaciones

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva se definen de la siguiente manera. Las referencias a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

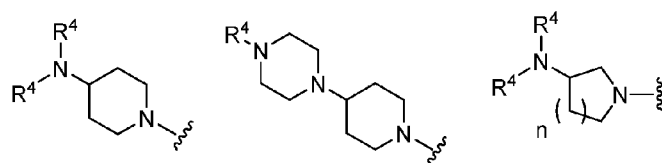
Se caracteriza porque el derivado de amina cíclica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal según una realización de la presente invención está representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 3]



en donde A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc):

[Fórmula 4]



(IIa)

(IIb)

(IIc)

en donde R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, cada R⁴ representa independientemente un grupo metilo o un grupo etilo, n representa 1 ó 2, y cuando R¹ representa un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIa), en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIa), en donde, R² es preferiblemente un grupo n-propilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIb), en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIb), en donde, R² es preferiblemente un grupo n-propilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIc), y n sea 1 ó 2, en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferible que A sea el grupo representado por la fórmula general (IIc), y n sea 1 ó 2, en donde, R² es preferiblemente un grupo n-propilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, en donde, R² es preferiblemente un grupo n-propilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un grupo hidroxilo, en donde, R² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. La configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, R¹ es preferiblemente un grupo hidroxilo, en donde, R² es preferiblemente un grupo n-propilo, y R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. La configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es preferiblemente S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R² sea un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ sea un átomo de hidrógeno.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un grupo n-propilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un

grupo etilo. En esta realización, es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. En esta realización, es preferible que R² sea un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo n-propilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R² sea un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo n-propilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), n es 1 ó 2, R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R² sea un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), n es 1 ó 2, R¹ es un grupo hidroxilo, R² es un grupo n-propilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno. En esta realización, es preferible que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ es un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ es un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, y cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

En el derivado de amina cíclica según otra realización de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), R¹ es un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² es un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo n-butilo, R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, cada R⁴ es independientemente un grupo metilo o un grupo etilo, y n es 1 ó 2; cuando R¹ es un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

Se mostrarán ejemplos específicos de un compuesto preferible como derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior (a continuación en el presente documento, derivado de amina cíclica (I)) en las tablas 1-1, 1-2 y 1-3; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

[Tabla 1-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

[Tabla 1-2]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

[Tabla 1-3]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

- 5 Cuando el derivado de amina cíclica (I) tiene un isómero tal como un enantiómero y un estereoisómero, se incluyen uno cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos en el derivado de amina cíclica (I). Además, cuando el derivado de amina cíclica (I) tiene un isómero tal como un enantiómero y un estereoisómero, el derivado de amina cíclica (I) puede ser una mezcla que comprende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de los mismos. Además, cuando el derivado de amina cíclica (I) tiene isómeros conformacionales, el derivado de amina cíclica (I) incluye uno cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos. Un isómero deseado puede obtenerse mediante un método conocido o un método similar al mismo. Por ejemplo, cuando está presente un enantiómero del derivado de amina cíclica (I), el enantiómero separado del derivado de amina cíclica (I) también se incluye en el derivado de amina cíclica (I).

- 10
- 15 Un enantiómero deseado puede obtenerse mediante un medio conocido (por ejemplo, se usa un producto intermedio de síntesis ópticamente activo o se somete una mezcla racémica de producto final a un método conocido o un método similar al mismo (por ejemplo, resolución óptica)).

- 20 También se incluye un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo. El profármaco del derivado de amina cíclica (I) se refiere a un compuesto que se convierte de manera enzimática o química en el derivado de amina cíclica (I) *in vivo*. La forma activa de un profármaco del derivado de amina cíclica (I) es el derivado de amina cíclica (I); sin embargo, un profármaco del propio derivado de amina cíclica (I) puede tener actividad.

- 25 Como profármaco del derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, puede mencionarse un compuesto obtenido mediante alquilación, fosforilación o boración de un grupo hidroxilo del derivado de amina cíclica (I). Cada uno de estos compuestos puede sintetizarse a partir del derivado de amina cíclica (I) según un método conocido.

- 30 Un profármaco del derivado de amina cíclica (I) puede convertirse en el derivado de amina cíclica (I) en condiciones fisiológicas descritas en bibliografías conocidas ("Development of pharmaceutical products",

Hirokawa-Shoten Ltd., vol. 7, págs. 163 a 198, 1990, y Progress in Medicine, vol. 5, págs. 2157 a 2161, 1985).

El derivado de amina cíclica (I) puede marcarse con un radioisótopo. Los ejemplos de radioisótopos para su uso en el marcaje incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O y/u ^{18}O .

Como sal farmacológicamente aceptable del derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, puede mencionarse una sal inorgánica tal como un clorhidrato, un sulfato, un fosfato y un bromhidrato; o una sal orgánica tal como un oxalato, un malonato, un citrato, un fumarato, un lactato, un malato, un succinato, un tartrato, un acetato, un trifluoroacetato, un maleato, un gluconato, un benzoato, un salicilato, un xinafoato, un pamoato, un ascorbato, un adipato, un metanosulfonato, un p-toluenosulfonato y un cinamato.

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo incluye un hidrato y un solvato del mismo.

Cuando el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene polimorfos cristalinos, el derivado de amina cíclica (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo incluye todos los polimorfos cristalinos y mezclas de los mismos.

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede sintetizarse según un método descrito en la bibliografía conocida (publicación internacional n.º WO 2013/147160) o una bibliografía conocida (publicación internacional n.º WO 2016/136944), por ejemplo.

En la presente memoria descriptiva, el término “aumento de la concentración de calcio intracelular” significa que la concentración de calcio intracelular aumenta hasta un grado que se produce una transmisión excitadora anómala de neuronas, y se indica mediante, por ejemplo, una concentración de calcio intracelular más allá de un intervalo normal, la duración de un aumento de la concentración de calcio intracelular más allá de un intervalo normal, o el número de aumentos de la concentración de calcio intracelular por unidad de tiempo más allá de un intervalo normal, como índice.

En la presente memoria descriptiva, el término “inhibición de un aumento de la concentración de calcio intracelular” significa que se inhibe la transmisión excitadora anómala de neuronas que se ha producido, o se mantiene un estado sin transmisión excitadora anómala de neuronas, y se indica mediante, por ejemplo, una concentración de calcio intracelular dentro de un intervalo normal, la duración de un aumento de la concentración de calcio intracelular dentro de un intervalo normal, o el número de aumentos de la concentración de calcio intracelular por unidad de tiempo dentro de un intervalo normal, como índice. El término “inhibición de un aumento de la concentración de calcio intracelular” también significa que el aumento de la concentración de calcio intracelular se inhibe en un 10 % o más, un 20 % o más, un 30 % o más, un 40 % o más, un 50 % o más, un 60 % o más, un 70 % o más, un 80 % o más, un 90 % o más o el 100 % en comparación con el caso en el que no se inhibe el aumento de la concentración de calcio intracelular.

Las enfermedades relacionadas con hiperexcitabilidad neuronal mencionadas anteriormente según la invención son: enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar, y epilepsia; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito.

La invención se refiere al derivado de amina cíclica (I) o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como medicamento para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal en un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono o ser humano), y especialmente en un ser humano.

Cuando el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa como medicamento, el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, directamente o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, puede administrarse por vía oral o parenteral.

Como forma de dosificación cuando se administra por vía oral un medicamento que contiene el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo pueden mencionarse, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y recubiertos con película), pastillas, gránulos, polvos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones y suspensiones. Como forma de dosificación cuando se administra por vía parenteral un medicamento que contiene el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo, pueden mencionarse, por ejemplo, inyecciones, infusiones, gotas, supositorios, linimentos endérmicos y parches adhesivos. Es además eficaz preparar una formulación de liberación sostenida usando el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en combinación con una base apropiada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, mezclas de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, o un éster de ácido graso de

poliglicerol).

Las formulaciones que tienen las formas de dosificación mencionadas anteriormente pueden prepararse según métodos de producción conocidos en el campo de la formulación de fármacos. En este caso, si es necesario, la producción puede realizarse añadiendo un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente disgregante, un agente edulcorante, un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante, que se usa generalmente en el campo de la formulación de fármacos.

Los comprimidos pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante o un lubricante. Las pastillas y los gránulos pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante o un agente disgregante. Los polvos y las cápsulas pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, un excipiente. Los jarabes pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, un agente edulcorante. Las emulsiones o suspensiones pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, un tensioactivo, un agente de suspensión o un emulsionante.

Como excipiente pueden mencionarse, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

Como aglutinante pueden mencionarse, por ejemplo, una disolución de pasta de almidón, una disolución de goma arábica, una disolución de gelatina, una disolución de tragacanto, una disolución de carboximetilcelulosa, una disolución de alginato de sodio y glicerina.

Como agente disgregante pueden mencionarse, por ejemplo, almidón y carbonato de calcio.

Como lubricante pueden mencionarse, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

Como agente edulcorante pueden mencionarse, por ejemplo, glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

Como tensioactivo pueden mencionarse, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitano y ácido esteárico-polioxilo 40.

Como agente de suspensión pueden mencionarse, por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y bentonita.

Como emulsionante pueden mencionarse, por ejemplo, goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

Cuando se prepara un medicamento que comprende el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo en las formas de dosificación mencionadas anteriormente, puede añadirse un agente colorante, un agente conservante, una fragancia, un agente aromatizante, un estabilizante o un espesante generalmente usado en el campo de la formulación de fármacos.

La dosis diaria de un medicamento que contiene el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo varía dependiendo de, por ejemplo, el estado o peso corporal del paciente o el tipo o la vía de administración de un compuesto. Por ejemplo, en la administración oral a un adulto (peso: aproximadamente 60 kg), la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como principio activo está dentro del intervalo de 1 a 1000 mg y la administración se realiza preferiblemente en de 1 a 3 dosis divididas. Por ejemplo, en la administración parenteral a un adulto (peso: aproximadamente 60 kg), la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como principio activo está dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg por peso corporal (1 kg), y la disolución inyectable se administra preferiblemente por vía intravenosa.

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede mezclarse con otros agentes medicinales en una razón apropiada o usarse en combinación con otros agentes medicinales para complementar o potenciar un efecto terapéutico o profiláctico o reducir la dosis. El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede administrarse simultáneamente con otros agentes medicinales o puede administrarse continuamente con el mismo en un orden arbitrario. Como otros agentes medicinales pueden mencionarse, por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes terapéuticos para la enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal mencionada anteriormente. Los ejemplos de los mismos incluyen donepezilo, memantina, galantamina, rivastigmina, entacapona, levodopa, clorhidrato de benserazida, carbidopa, zonisamida, clorhidrato de amantadina, mesilato de bromocriptina, mesilato de pergolida, cabergolina, clorhidrato de pramipexol hidratado, rotigotina, clorhidrato de talipexol, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de apomorfina hidratado, clorhidrato de selegilina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de biperideno, clorhidrato de prometazina, istradefilina, droxidopa, riluzol, tartrato de protirelina hidratado, taltirelina hidratada, clorpromazina, haloperidol, sulpirida, risperidona, perospirona, olanzapina, quetiapina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina,

escitalopram, milnaciprán, duloxetina, mirtazapina, amoxapina, amitriptilina, imipramina, clomipramina, dosulepina, trimipramina, nortriptilina, lofepramina, setiptilina, maprotilina, mianserina, carbonato de litio, carbamazepina, valproato de sodio, lamotrigina, tofisopam, clotiazepam, etizolam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, diazepam, clonazepam, cloxazolam, loflazepato de etilo, flutoprazepam, citrato de tandospirona, disulfiram, cianamida, acamprosato, ácido valproico, etosuximida, fenobarbital, carbamazepam, fenitoína, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, cloruro de acetilcolina, bromuro de neostigmina, sugammadex sódico, metilsulfato de neostigmina, piracetam, bromuro de piridostigmina, cloruro de betanecol, metilsulfato de neostigmina, sulfato de atropina hidratado, pregabalina, epalrestat, mexiletina, aspirina, clorhidrato de ticlopidina, sulfato de clopidogrel, cilostazol, warfarina potásica, metanosulfonato de etexilato de dabigatrán, tosilato de edoxabán hidratado, rivaroxabán, apixabán, amobarbital, eszopiclona, estazolam, quazepam, suvorexant, secobarbital sódico, zopiclona, tartrato de zolpidem, clorhidrato de dexmedetomidina, triazolam, triclofós sódico, nitrazepam, haloxazolam, fenobarbital sódico, flunitrazepam, clorhidrato de flurazepam, brotizolam, bromovalerilurea, pentobarbital cálcico, cloral hidratado, midazolam, ramelteón, clorhidrato de rilmazafona, lormetazepam y clorhidrato de nalfurafina.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle a continuación con referencia a los ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Los compuestos de prueba usados fueron 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 1"), (S)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 2"), 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 3") y sulfato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona monohidratado (a continuación en el presente documento, denominado "compuesto 4") mostrados en la tabla 2, y se sintetizaron según los métodos descritos en bibliografías conocidas (publicaciones internacionales n.ºs WO 2013/147160 y WO 2016/136944).

[Tabla 2]

N.º de compuesto	Fórmula estructural
Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	
Compuesto 4	

Además, los compuestos de prueba usados fueron 1-((R)-3-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 5"), 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 6"), 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 7"), 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 8"), 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 9"), 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto 10"), 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto de ejemplo comparativo").

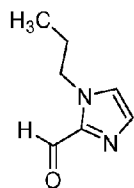
1") y 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (a continuación en el presente documento, denominada "compuesto de ejemplo comparativo 2") mostrados en la tabla 3.

5 Entre los compuestos de prueba mostrados en la tabla 3, el compuesto 5, el compuesto 6 y el compuesto 8 se sintetizaron según los métodos descritos en bibliografías conocidas (publicaciones internacionales n.ºs WO 2013/147160 y WO 2016/136944). El compuesto 7, el compuesto 9 y el compuesto 10 se sintetizaron mediante los métodos descritos en los ejemplos proporcionados a continuación. Los compuestos del ejemplo comparativo 1 y del ejemplo comparativo 2 se sintetizaron mediante los métodos descritos en los ejemplos de referencia proporcionados a continuación. Sus materias primas y productos intermedios se sintetizaron mediante los métodos descritos en los ejemplos de referencia proporcionados a continuación. Obsérvese que se usaron productos disponibles comercialmente para los compuestos que se usaron en la síntesis de los compuestos de los ejemplos de referencia y cuyos métodos de síntesis no se describen a continuación.

15 En la siguiente descripción, los nombres de los disolventes mostrados en los datos de RMN representan los disolventes usados en la medición. Los espectros de RMN de 400 MHz se midieron usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) de la serie 400 de JNM-AL (JEOL, Ltd.). Los desplazamientos químicos se expresan mediante δ (unidad: ppm) usando tetrametilsilano como referencia, y las señales respectivas tienen respectivamente los siguientes significados: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete doble), dt (triplete doble), ddd (doblete doble doble), dq (cuartete doble), td (doblete triple), y tt (triplete triple). Los espectros de ESI-EM se midieron usando el dispositivo G6130A de la serie 1200 de Agilent Technologies (de Agilent Technology). Se usaron productos disponibles comercialmente para todos los disolventes. Para la cromatografía en columna ultrarrápida, se usó el dispositivo YFLC W-prep2XY (de YAMAZEN).

25 (Ejemplo de referencia 1) Síntesis de 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 5]

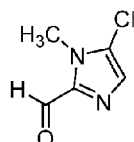


30 Se añadieron 1-yodopropano (1,22 ml, 12,5 mmol) y carbonato de potasio (2,16 g, 15,6 mmol) a una disolución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml), y se agitó el líquido de reacción a 60 °C durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,786 g, 5,69 mmol, 55 %) como un aceite de color amarillo.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,93 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,77-1,85 (2H, m), 4,37 (2H, t, J=7,2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,28 (1H, s), 9,82 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 2) Síntesis de 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

45 [Fórmula 6]

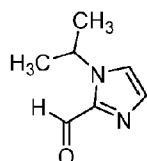


50 Se añadió reactivo de Dess-Martin (1,04 g, 2,46 mmol) a una disolución de (5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol (0,300 g, 2,05 mmol) en diclorometano (20,0 ml) a 0 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadieron una disolución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,235 g, 1,62 mmol, 79 %) como un sólido de color blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,98 (3H, s), 7,24 (1H, s), 9,70 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 3) Síntesis de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 7]

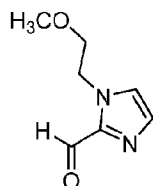


Se añadieron 2-yodopropano (1,26 ml, 12,5 mmol) y carbonato de potasio (2,16 g, 15,6 mmol) a una disolución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se agitó el líquido de reacción a 60 °C durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,703 g, 5,09 mmol, 49 %) como un aceite de color amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (6H, t, $J=6,6$ Hz), 5,48 (1H, q, $J=6,6$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,33 (1H, s), 9,83 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 8]

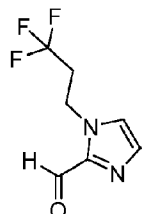


Se añadieron 2-bromoetil metil éter (1,20 ml, 12,5 mmol), carbonato de potasio (2,16 g, 15,6 mmol), y yoduro de sodio (0,468 g, 3,12 mmol) a una disolución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) y se agitó el líquido de reacción a 60 °C durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,535 g, 3,47 mmol, 33 %) como un sólido de color blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,32 (3H, s), 3,67 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 4,59 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 7,23-7,30 (2H, m), 9,81 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 9]



Se añadieron 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (0,710 ml, 6,24 mmol) y carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmol) a una disolución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,500 g, 5,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,20 ml) y se agitó el líquido de reacción a 60 °C durante 5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio,

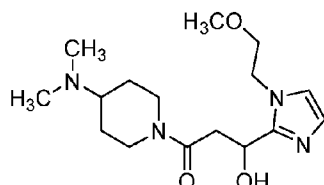
y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,0863 g, 0,449 mmol, 8,6 %) como un aceite incoloro.

5 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,60-2,72 (2H, m), 4,61 (2H, t, J=6,8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,32 (1H, s), 9,83 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 6) Síntesis de compuesto de ejemplo comparativo 1:

[Fórmula 10]

10



Se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,969 ml, 1,94 mmol) a una disolución de 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)etanona (0,300 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a -78 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,292 g, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (2,80 ml) al líquido de reacción a la misma temperatura. Se agitó el líquido de reacción durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de carbonato de potasio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto de ejemplo comparativo 1 (0,193 g, 0,594 mmol, 34 %) como un aceite incoloro.

15

20

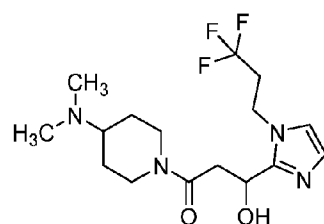
25

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,40 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 2,10-2,35 (7H, m), 2,46-2,59 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,90-4,00 (1H, m), 4,10-4,38 (3H, m), 5,05-5,11 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 7) Síntesis de compuesto de ejemplo comparativo 2:

30

[Fórmula 11]



35

Se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,246 ml, 0,492 mmol) a una disolución de 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)etanona (0,0760 g, 0,448 mmol) en tetrahidrofurano (1,80 ml) a -78 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,0860 g, 0,448 mmol) en tetrahidrofurano (0,70 ml) al líquido de reacción a la misma temperatura. Se agitó el líquido de reacción durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de carbonato de potasio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto de ejemplo comparativo 2 (0,0845 g, 0,233 mmol, 52 %) como un aceite incoloro.

40

45

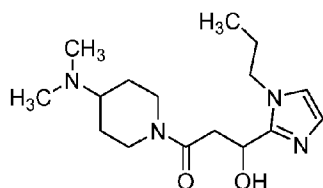
1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,03-1,40 (2H, m), 1,63-1,79 (2H, m), 2,10-2,33 (7H, m), 2,47-2,59 (1H, m), 2,78-2,90 (3H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,21-4,36 (3H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 5,49-5,54 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,17 (1H, s).

50

ESI-EM: m/z=363 (M+H)⁺.

(Ejemplo 1) Síntesis de compuesto 7:

[Fórmula 12]



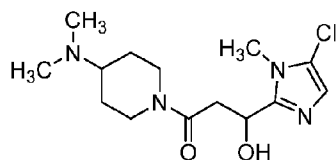
Se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,969 ml, 1,94 mmol) a una disolución de 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)etanona (0,300 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a -78 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,292 g, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 ml) al líquido de reacción a la misma temperatura. Se agitó el líquido de reacción durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de carbonato de potasio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto 7 (0,296 g, 0,960 mmol, 55 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,00-1,40 (2H, m), 1,61-1,80 (4H, m), 2,10-2,33 (7H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 2,73-2,88 (1H, m), 2,93-3,13 (2H, m), 3,86-4,00 (3H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,98-5,05 (1H, m), 5,34-5,40 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,07 (1H, s).

ESI-EM: m/z=309 (M+H)⁺.

(Ejemplo 2) Síntesis de compuesto 9:

[Fórmula 13]



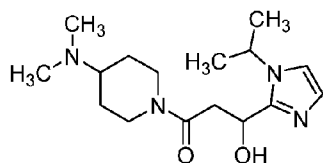
Se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,745 ml, 1,49 mmol) a una disolución de 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)etanona (0,231 g, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (5,10 ml) a -78 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,235 g, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano (1,70 ml) al líquido de reacción a la misma temperatura, y se agitó durante 1 hora. Luego se agitó el líquido de reacción a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de carbonato de potasio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto 9 (0,159 g, 0,505 mmol, 37 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,21 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,24-2,35 (1H, m), 2,44-2,60 (1H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 2,95-3,11 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,90-3,98 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 6,85 (1H, s).

ESI-EM: m/z=315 (M+H)⁺.

(Ejemplo 3) Síntesis de compuesto 10:

[Fórmula 14]



Se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,969 ml, 1,94 mmol) a una disolución de 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)etanona (0,300 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a -78 °C y se agitó el líquido de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,292 g, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 ml) al líquido de reacción a la misma temperatura. Se agitó el líquido de reacción durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de carbonato de potasio al líquido de reacción y luego se extrajo el líquido de reacción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener el compuesto 10 (0,302 g, 0,979 mmol, 56 %) como un aceite incoloro.

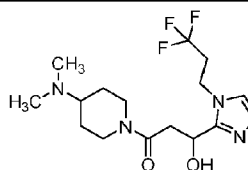
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,41 (8H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 2,95-3,16 (2H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 5,05-5,12 (1H, m), 5,36-5,42 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,20 (1H, s).

ESI-EM: m/z=309 (M+H)⁺.

[Tabla 3]

N.º de compuesto	Fórmula estructural
Compuesto 5	
Compuesto 6	
Compuesto 7	
Compuesto 8	
Compuesto 9	
Compuesto 10	
Compuesto de ejemplo comparativo 1	

Compuesto de ejemplo comparativo 2



(Ejemplo 4) Efecto del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo sobre el aumento inducido por alto contenido en potasio de la concentración de calcio intracelular de neuronas de ganglio de la raíz dorsal (GRD) de nervio espinal de rata.

Se examinó el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para determinar su efecto inhibitor sobre el aumento inducido por alto contenido en potasio de la concentración de calcio intracelular de neuronas de GRD.

(1) Recogida de GRD

Se anestesiaron las ratas SD (de 4 a 6 semanas de edad, macho; Charles River Laboratories Japan, Inc.) y se sacrificaron mediante sangría a partir de la aorta abdominal. Tras la incisión de la parte dorsal, se extirpó la columna espinal y se enfrió en hielo. Se cortó la columna dorsal, y se retiró la médula espinal del lado ventral de la columna espinal. Luego, se extirparon con unas pinzas los GRD (L4 a L6) con fibras nerviosas. Se sumergieron los GRD extirpados en medio L-15 de Leibovitz helado (Thermo Fisher Scientific), y se retiraron las fibras nerviosas bajo un microscopio estereoscópico para separar los GRD.

(2) Cultivo dissociado de neuronas de GRD

Se cortaron finamente los GRD separados con tijeras oftálmicas, seguido de incubación a 37 °C durante 20 minutos con collagenasa A (Roche Molecular Systems). Tras la centrifugación a 200 × g durante 5 minutos, se retiró el sobrenadante, y se añadió tripsina al 0,05 %-EDTA (Thermo Fisher Scientific), seguido de incubación a 37 °C durante 5 minutos. Se añadió DMEM (Thermo Fisher Scientific) que contenía penicilina-estreptomicina al 1 % (Thermo Fisher Scientific) y suero bovino fetal al 10 % (Thermo Fisher Scientific). Tras la centrifugación a 200 × g durante 5 minutos, se retiró el sobrenadante. Tras la retirada del sobrenadante, se añadió medio Neurobasal-A (Thermo Fisher Scientific) que contenía penicilina-estreptomicina al 1 % y B-27 al 2 % (Thermo Fisher Scientific), que se preparó como medio de cultivo de nervios de GRD. Luego, se disociaron las células mediante micropipeteo. Se hicieron pasar las células disociadas a través de un filtro celular de 70 µm (Greiner) y se centrifugaron a 200 × g durante 5 minutos. Tras la centrifugación, se retiró el sobrenadante, y se suspendieron las células mediante el medio de cultivo. Se inoculó esta suspensión celular en una placa de 35 mm recubierta con polilisina (Matsunami Glass Ind., Ltd.) recubierta de antemano con laminina (Sigma-Aldrich), se cultivó durante la noche a 37 °C bajo el 5 % de CO₂, y luego se usó en la medición del cambio de la concentración de calcio intracelular.

(3) Carga de colorante fluorescente para calcio

Se usó Cal-520, AM (marca registrada) (AAT Bioquest) como colorante fluorescente para calcio. Se retiró el medio de las células cultivadas en la placa, y se lavaron las células dos veces con un perfundido. Luego, se añadió una disolución de Cal-520, AM ajustada a 4 µmol/l, y se cultivaron las células a 37 °C durante de 1 a 1,5 horas bajo el 5 % de CO₂. El perfundido era una disolución acuosa que contenía NaCl (140 mmol/l), KCl (5 mmol/l), CaCl₂·2H₂O (1,2 mmol/l), MgCl₂·6H₂O (2 mmol/l), D(+)-glucosa (14 mmol/l) y HEPES (10 mmol/l), ajustada a pH 7,4. Luego, se lavó la placa mediante perfusión a 2 ml/min durante 10 minutos.

(4) Medición del cambio de la concentración de calcio intracelular

Se midió el cambio de la concentración de calcio intracelular analizando con software analítico el cambio de la intensidad de fluorescencia de las células cargadas con el colorante fluorescente para calcio en imágenes tomadas bajo un sistema de microscopio láser confocal (Nikon Instech Co., Ltd.). La longitud de onda del láser era de 488 nm, y las imágenes se adquirieron a intervalos de 57 a 60 láminas por minuto.

Para la inducción de excitación neuronal, se realizó un tratamiento con una disolución de alto contenido en potasio (a continuación en el presente documento, "tratamiento con alto contenido en potasio") con el fin de inducir un aumento de la concentración de calcio intracelular mediante la despolarización de las membranas celulares. Se realizaron el tratamiento con alto contenido en potasio y un tratamiento con el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (compuestos 1 a 10, compuesto de ejemplo comparativo 1 y compuesto de ejemplo comparativo 2) (a continuación en el presente documento, "tratamiento con compuesto") de las células mediante la perfusión y el reemplazo de una disolución. La velocidad de perfusión se controló a 2 ml/min usando una bomba de tubo. Se realizó la inducción de un aumento de la

concentración de calcio intracelular mediante el tratamiento con alto contenido en potasio tratando las células durante 1 minuto usando una disolución acuosa que contenía NaCl (125 mmol/l o 115 mmol/l), KCl (32,5 mmol/l o 30 mmol/l), $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmol/l), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 mmol/l), D(+)-glucosa (14 mmol/l) y HEPES (10 mmol/l), ajustada a pH 7,4. Se realizó 8 veces el tratamiento con alto contenido en potasio a intervalos de 5 minutos. Se disolvió cada uno de los compuestos 1 a 10, el compuesto de ejemplo comparativo 1 y el compuesto de ejemplo comparativo 2 a 100 mmol/l en agua destilada (Otsuka Pharmaceutical Factory), luego diluyendo la disolución hasta 30 $\mu\text{mol/l}$ con un perfundido, y se realizó el tratamiento con compuesto tratando las células con la disolución resultante. Se realizó de manera continua el tratamiento con compuesto desde 3 minutos antes del comienzo de la tercera ejecución del tratamiento con alto contenido en potasio hasta después del final de la octava ejecución del tratamiento con alto contenido en potasio (a continuación en el presente documento, "grupo de tratamiento con compuesto"). Como control, se realizó de manera continua un tratamiento usando una disolución obtenida diluyendo agua destilada con un perfundido desde 3 minutos antes del comienzo de la tercera ejecución del tratamiento con alto contenido en potasio hasta después del final de la octava ejecución del tratamiento con alto contenido en potasio (a continuación en el presente documento, "grupo de tratamiento con vehículo"). Sin embargo, en cuanto a los compuestos 5 a 10, el compuesto de ejemplo comparativo 1 y el compuesto de ejemplo comparativo 2, se realizó la inducción de un aumento de la concentración de calcio intracelular mediante el tratamiento con alto contenido en potasio tratando las células durante 1 minuto con una disolución acuosa que contenía NaCl (115 mmol/l), KCl (30 mmol/l), $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmol/l), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 mmol/l), D(+)-glucosa (14 mmol/l) y HEPES (10 mmol/l), ajustada a pH 7,4.

(5) Análisis de imágenes y cálculo de la tasa de inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular

Las imágenes tomadas se analizaron usando ImageJ 1.51j8 (Institutos Nacionales de Salud). Se midió el valor de luminancia de cada célula a lo largo del tiempo para preparar una curva de cambio del valor de luminancia en función del tiempo. Se calculó un área bajo la curva (AUC) de cambio del valor de luminancia en función del tiempo para cada ejecución del tratamiento con alto contenido en potasio. Se calculó la tasa de respuesta de cada célula como la razón del AUC total de las ejecuciones séptima y octava del tratamiento con alto contenido en potasio con respecto al AUC total de las ejecuciones primera y segunda del tratamiento con alto contenido en potasio según la expresión 1 proporcionada a continuación. Posteriormente, se calculó la tasa de inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular de cada célula según la expresión 2 proporcionada a continuación basándose en la tasa de respuesta de cada célula y un promedio de tasa de respuesta de todas las células en el grupo de tratamiento con vehículo. Un promedio de tasa de inhibición para todas las células en cada grupo se consideró la tasa de inhibición para cada grupo, y la tasa de inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular para el grupo de tratamiento con vehículo se definió como 0 %.

Tasa de respuesta de cada célula = $(\text{AUC total de las ejecuciones séptima y octava del tratamiento con alto contenido en potasio}) / (\text{AUC total de las ejecuciones primera y segunda del tratamiento con alto contenido en potasio}) \times 100$... Expresión 1

Tasa de inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular de cada célula (%) = $[1 - (\text{tasa de respuesta de cada célula}) / (\text{promedio de tasa de respuesta de todas las células en el grupo de tratamiento con vehículo})] \times 100$... Expresión 2

En la tabla 4 se muestran los efectos inhibidores de los compuestos 1 a 4 sobre el aumento de la concentración de calcio intracelular inducido por el tratamiento con alto contenido en potasio de las neuronas de GRD. En la tabla, "tasa de inhibición" representa la tasa de inhibición calculada del aumento de la concentración de calcio intracelular (que es un valor promedio; el número de células en cada grupo era de 106 a 262). En la tabla, "compuesto 1", "compuesto 2", "compuesto 3" y "compuesto 4" representan el grupo de tratamiento con compuesto para cada compuesto. En la tabla, "#" y "###" indican una diferencia estadísticamente significativa (#: $p < 0,05$, ###: $p < 0,001$, prueba de comparaciones múltiples de Dunnett) en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo.

[Tabla 4]

Compuesto de prueba	Tasa de inhibición (%)
Compuesto 1	35,5###
Compuesto 2	19,3###
Compuesto 3	17,8###
Compuesto 4	11,9#

En todos los grupos de tratamiento con compuesto, se inhibió significativamente el aumento de la concentración de calcio intracelular, en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo. Esto demostró que los compuestos 1 a 4 inhiben el aumento inducido por alto contenido en potasio de la concentración de calcio

intracelular de neuronas de GRD. La tasa de inhibición del aumento de la concentración de calcio intraneuronal en los grupos de tratamiento con compuesto usando los compuestos 1 a 3 de la fórmula general (I) en donde R¹ es un grupo hidroxilo fue mayor que en el grupo de tratamiento con compuesto mediante el compuesto 4 de la fórmula general (I) en donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

En la tabla 5 se muestran los efectos inhibidores de los compuestos 5 a 10, el compuesto de ejemplo comparativo 1 y el compuesto de ejemplo comparativo 2 examinados del mismo modo que antes (que es un valor promedio; el número de células en cada grupo era de 60 a 250). En la tabla, "compuesto 5", "compuesto 6", "compuesto 7", "compuesto 8", "compuesto 9", "compuesto 10", "compuesto de ejemplo comparativo 1" y "compuesto de ejemplo comparativo 2" representan el grupo de tratamiento con compuesto usando cada compuesto. En la tabla, "###" indica una diferencia estadísticamente significativa (###: p < 0,001, prueba de comparaciones múltiples de Dunnett) en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo.

[Tabla 5]

Compuesto de prueba	Tasa de inhibición (%)
Compuesto 5	39,0###
Compuesto 6	23,3###
Compuesto 7	15,4###
Compuesto 8	13,2###
Compuesto 9	7,1
Compuesto 10	5,9
Compuesto de ejemplo comparativo 1	-3,3
Compuesto de ejemplo comparativo 2	-1,1

En los grupos de tratamiento con compuestos 5 a 10, se inhibió el aumento de la concentración de calcio intracelular. Entre ellos, en los grupos de tratamiento con compuestos 5 a 8, se inhibió significativamente el aumento de la concentración de calcio intracelular, en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo. Por otro lado, no se inhibió el aumento de la concentración de calcio intracelular mediante el compuesto de ejemplo comparativo 1 y el compuesto de ejemplo comparativo 2 en sus respectivos grupos de tratamiento.

Estos resultados demostraron que el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo sirve como agente para inhibir un aumento de la concentración de calcio intraneuronal.

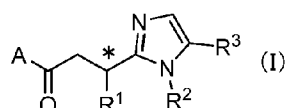
Aplicabilidad industrial

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo inhibe notablemente un aumento de la concentración de calcio intraneuronal y, como tal, puede usarse como medicamento para una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal.

REIVINDICACIONES

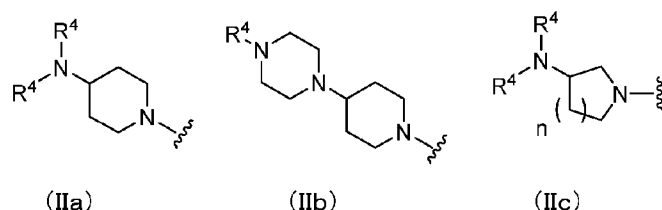
1. Derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal seleccionada del grupo que consiste en enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar y epilepsia; lesión de médula espinal; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito:

[Fórmula 1]



en donde A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc):

[Fórmula 2]



en donde R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro, cada R⁴ representa independientemente un grupo metilo o un grupo etilo, n representa 1 ó 2, y cuando R¹ representa un grupo hidroxilo, el carbono marcado con * representa un carbono asimétrico.

2. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde A es el grupo representado por la fórmula general (IIa).

3. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde A es el grupo representado por la fórmula general (IIb).

4. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde A es el grupo representado por la fórmula general (IIc).

5. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

6. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo hidroxilo.

7. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

8. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es un grupo n-propilo.

9. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

10. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6, en donde la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es S.

11. Composición farmacéutica que contiene el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable

- 5 del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un excipiente farmacológicamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con hiperexcitabilidad neuronal seleccionada del grupo que consiste en enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, esquizofrenia, neurosis de angustia, trastorno bipolar y epilepsia; lesión de médula espinal; trastornos de la memoria; secuelas de hemorragia intracerebral, infarto cerebral; y prurito.