



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 581**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01) **A61K 31/00** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) **A61P 25/02** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 13/00** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) **A61P 25/08** (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05769799 .7**

96 Fecha de presentación : **28.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809271**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Uso de (R)-(halobenciloxi)bencilamino-propanamidas como moduladores selectivos del canal de sodio y/o calcio.**

30 Prioridad: **10.09.2004 EP 04021525**

73 Titular/es: **Newron Pharmaceuticals S.p.A.**
Via Ariosto, 21
20091 Bresso, MI, IT

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2010

72 Inventor/es: **Barbanti, Elena;**
Thaler, Florian;
Caccia, Carla;
Fariello, Ruggero y
Salvati, Patricia

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2010

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 347 581 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

La presente invención se refiere al uso de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, para la fabricación de un medicamento selectivamente activo como modulador del canal de sodio y/o calcio útil en la prevención, alivio y cura de un amplio rango de afecciones en las que dicho(s) mecanismo(s) juega(n) un papel patológico, incluyendo dolor, migraña, enfermedades inflamatorias, urogenitales y gastrointestinales, caracterizado porque dicho medicamento carece sustancialmente de cualquier efecto inhibidor de MAO o presenta un efecto inhibidor de MAO significativamente reducido a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar dichas afecciones.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto seleccionado de las (R)-(halobenciloxi)bencilamino-propanamidas listadas anteriormente sin las (S)-halobenciloxibencilamino-propanamidas respectivas listadas anteriormente para usarse en un método de tratamiento selectivo de las afecciones mencionadas anteriormente, en el que la actividad terapéutica de dichos compuestos carece sustancialmente de cualquier efecto secundario inhibidor de MAO o presenta un efecto secundario inhibidor de MAO significativamente reducido.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Antecedentes químicos

Los derivados de bencilaminopropionamida sustituidos activos en el sistema nervioso central y útiles como agentes anti-epilépticos, anti-Parkinson, neuroprotectores, antidepresivos, antiespásticos e hipnóticos se describen en las Publicaciones de Solicitudes de Patente Internacionales No. WO90/14334, WO94/22808, WO97/05102, y WO97/05111 (*véase también* Pevarello P. et al. "Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(arylalkyl)amino]alkanamide derivatives", J. Med. Chemistry, 1998, 41, 579-590). Además, las Publicaciones de Solicitudes de Patente Internacionales No. WO99/26614, WO99/35123 y WO99/35125 describen derivados de alfa aminoamida sustituidos activos en el sistema nervioso central y útiles como agentes analgésicos.

WO 03/020273 describe composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de α -aminoamida seleccionados y gabapentina, pregabalina o tiagabina.

WO 04/062655 describe el uso de determinados derivados de α -aminoamida para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de condiciones de dolor de cabeza.

WO 05/018627 describe derivados de α -aminoamida como agentes antiinflamatorios.

5 WO 04/066987 describe un método para tratar trastornos del tracto gastrointestinal usando moduladores del canal de sodio.

WO 04/066990 describe un método para tratar trastornos del tracto urinario inferior usando moduladores del canal de sodio.

10 PCT/EP/2005/000514 describe derivados de α -aminoamida útiles en el tratamiento de trastornos del tracto urinario inferior.

Antecedentes biológicos

Es bien sabido que los canales de sodio juegan un papel importante en la red neuronal transmitiendo impulsos eléctricos rápidamente a través de las células y redes celulares, coordinando de esta manera los procesos superiores que van de locomoción a 15 cognición. Estos canales son grandes proteínas transmembrana, que son capaces de cambiar entre diferentes estados para permitir la permeabilidad selectiva para los iones sodio. Para este proceso, se necesita un potencial de acción para despolarizar la membrana, y por lo tanto estos canales están controlados por el voltaje. En estos últimos años, se ha desarrollado un mejor conocimiento de los canales de sodio y de los fármacos 20 que interaccionan con ellos.

Se ha puesto de manifiesto que varios fármacos que tienen un mecanismo de acción desconocido actúan modulando la conductancia del canal de sodio, incluyendo anestésicos locales, antiarrítmicos de clase I y anticonvulsivos. Los bloqueantes del canal de sodio neuronal han encontrado aplicación con su uso en el tratamiento de la epilepsia 25 (fenitoína y carbamazepina), trastorno bipolar (carbamazepina, lamotrigina), en la prevención de la neurodegeneración y en la reducción del dolor neuropático. Varios fármacos anti-epilépticos que estabilizan la excitabilidad neuronal son eficaces en el dolor neuropático (gabapentina, pregabalina).

Además, se ha observado un incremento en la expresión o actividad del canal de 30 sodio en varios modelos de dolor inflamatorio, lo que sugiere un papel de los canales de sodio en el dolor inflamatorio.

Los canales de calcio son proteínas con múltiples subunidades que se extienden en la membrana que permiten la entrada de iones calcio en las células desde el fluido extracelular. Comúnmente, los canales de calcio son dependientes de voltaje y se refieren como canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC). Los VSCC se encuentran en todo el sistema nervioso de mamíferos, en el que regulan actividades tan variadas como excitabilidad celular, liberación de transmisores, metabolismo intracelular, actividad neurosecretora y expresión génica. Todas las células "excitables" en los animales, tales como neuronas del sistema nervioso central (SNC), células nerviosas periféricas y células musculares, incluyendo las de los músculos esqueléticos, músculos cardíacos y músculos lisos venosos y arteriales, tienen canales de calcio dependientes de voltaje. Los canales de calcio tienen un papel central en la regulación de los niveles intracelulares de los iones calcio que son importantes para la viabilidad y función celulares. Las concentraciones intracelulares del ión calcio están implicadas en varios procesos vitales en los animales, tales como liberación de neurotransmisores, activación de segundos mensajeros y sistemas de transducción de la señal, contracción muscular, actividad de marcapasos, y secreción de hormonas. Se cree que los canales de calcio son relevantes en determinados estados patológicos. Se piensa que varios compuestos útiles en el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos, ejercen sus efectos beneficiosos modulando las funciones de los canales de calcio dependientes de voltaje presentes en el músculo liso cardíaco y/o vascular. Los compuestos con actividad frente a los canales de calcio también se han usado para el tratamiento del dolor. En particular, se piensa que los canales de calcio de tipo N (Cav2.2), responsables de la regulación de neurotransmisores, juegan un papel significativo en la transmisión nociceptiva, como se muestra en varios estudios farmacológicos. Esta hipótesis se ha validado en el clínico por Ziconotide, un péptido obtenido del veneno del caracol marino, *Conus Magus*. Una limitación en el uso terapéutico de este péptido es que debe administrarse por vía intratecal a los seres humanos (Bowersox S.S. y Luther R. *Toxicon*, 1998, 36, 11, 1651-1658).

En conjunto, estos descubrimientos indican que los compuestos con bloqueo del canal de sodio y/o calcio tienen un alto potencial terapéutico en la prevención, alivio y cura de un amplio rango de patologías, incluyendo dolor, migraña, enfermedades cardiovasculares, urogenitales, metabólicas y gastrointestinales, en las que se ha descrito que los mecanismos anteriores juegan un papel patológico.

Muchas publicaciones y patentes describen moduladores o antagonistas del canal de sodio y/o calcio para tratar y/o modular una plétora de trastornos. Varios anestésicos locales, antiarrítmicos, antieméticos, antihipertensores, estabilizadores del humor, agentes para el tratamiento de depresión unipolar, enfermedades cardiovasculares, incontinencia
5 urinaria, diarrea, inflamación, ictus, epilepsia, condiciones neurodegenerativas, muerte de células neuronales, anticonvulsivos, dolor neuropático, migraña, hiperalgesia aguda e inflamación, enfermedad renal, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, trastornos del tracto urinario, trastornos de motilidad gastrointestinal, parto prematuro, obesidad son capaces de modular estos canales.

10 A continuación se indica una selección de referencias: C. Alzheimer describe en Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 513, 161-181, los canales de sodio y calcio como dianas de sustancias neuroprotectoras.

Vanegas y Schaible (Pain 2000, 85, 9-18) discuten los efectos de antagonistas de los canales de calcio sobre los mecanismos espinales del dolor, hiperalgesia y alodinia.

15 La Patente de EEUU 5.051.403 se refiere a un método para reducir el daño neuronal asociado con una condición isquémica, tal como ictus, mediante la administración de péptido omega-conotoxina de unión/inhibidor en el que el péptido se caracteriza por la inhibición específica de las corrientes del canal de calcio controlado por voltaje selectivamente en tejidos neuronales.

20 La Patente de EEUU 5.587.454 se refiere a composiciones y métodos para producir analgesia particularmente en el tratamiento del dolor y dolor neuropático.

La Patente de EEUU 5.863.952 se refiere a antagonistas del canal de calcio para el tratamiento de ictus isquémico.

25 La Patente de EEUU 6.011.035 se refiere a bloqueantes del canal de calcio, útiles en el tratamiento de condiciones tales como ictus y dolor.

La Patente de EEUU 6.117.841 se refiere a bloqueantes del canal de calcio y a su uso en el tratamiento de ictus, isquemia cerebral, dolor, trauma de cabeza o epilepsia.

La Patente de EEUU 6.362.174 se refiere a bloqueantes del canal de calcio de tipo N en el tratamiento de ictus, isquemia cerebral, dolor, epilepsia y trauma de cabeza.

30 La Patente de EEUU 6.380.198 se refiere al uso del bloqueante del canal de calcio flunarizina para el tratamiento tópico del glaucoma.

La Patente de EEUU 6.420.383 y la Patente de EEUU 6.472.530 se refieren a nuevos bloqueantes del canal de calcio, útiles para tratar y prevenir varios trastornos tales

como hipersensibilidad, alergia, asma, broncoespasmo, dismenorrea, espasmo esofágico, glaucoma, parto prematuro, trastornos del tracto urinario, trastornos de la motilidad gastrointestinal y trastornos cardiovasculares.

La Patente de EEUU 6.458.781 se refiere a compuestos que actúan para bloquear
5 los canales de calcio y a su uso para tratar ictus, isquemia cerebral, dolor, trauma de cabeza o epilepsia.

La Patente de EEUU 6.521.647 se refiere al uso de bloqueantes del canal de calcio en el tratamiento de enfermedad renal en animales, especialmente fallo renal crónico.

10 WO 97/10210 se refiere a derivados heterocíclicos tricíclicos, y a su uso en terapia, en particular como antagonistas del canal de calcio, p. ej. para el tratamiento de isquemia, en particular ictus isquémico.

WO 03/018561 se refiere a compuestos quinolina como antagonistas del canal de calcio de tipo N y a los métodos que usan dichos compuestos para el tratamiento o
15 prevención de dolor o nocicepción.

WO 03/057219 se refiere a bloqueantes del canal de sodio útiles como agentes para tratar o modular un trastorno del sistema nervioso central, tal como dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con la inflamación o epilepsia.

La monoamino oxidasa (MAO) es una enzima presente en la membrana
20 mitocondrial externa de las células neuronales y no neuronales. Existen dos isoformas de MAO: MAO-A y MAO-B. Las enzimas MAO son responsables de la desaminación oxidativa de aminas endógenas y xenobióticas, y tienen una preferencia de sustrato, especificidad de inhibidor, y distribución tisular diferentes. Para MAO-A la serotonina, noradrenalina y adrenalina son los sustratos preferentes, y la clorgilina es un inhibidor
25 selectivo de MAO-A, mientras que MAO-B prefiere β -feniletilamina como sustrato, y se inhibe selectivamente con selegilina. Dopamina, tiramina y triptamina se oxidan tanto por MAO-A como MAO-B, en particular en el cerebro humano la dopamina es desaminada un 80% por MAO-B.

La inhibición de MAO permite a los sustratos endógenos y exógenos acumularse y
30 pueden de esta manera, cuando está casi totalmente inhibida (>90%), alterar la dinámica de los transmisores monoamina habituales. MAO regula las concentraciones en el cerebro de los neurotransmisores más importantes tales como noradrenalina, serotonina y dopamina que están relacionados con la emoción, ansiedad y movimiento. Así, se piensa

que la actividad de MAO está asociada estrechamente con varios trastornos psiquiátricos y neurológicos tales como depresión, ansiedad y enfermedad de Parkinson (PD) y envejecimiento en general.

5 Los inhibidores de MAO-A se usan principalmente en psiquiatría para el tratamiento de depresión mayor, refractaria y atípica como consecuencia de su capacidad de incrementar los niveles cerebrales reducidos de serotonina y noradrenalina. Más recientemente, los inhibidores de MAO-A se han usado para tratar pacientes con trastornos de ansiedad tales como fobia social, trastornos de pánico, trastornos de estrés post-traumático y trastornos obsesivos compulsivos.

10 Los inhibidores de MAO-B se usan principalmente en neurología para el tratamiento de PD.

Existen también evidencias e interés recientes en el papel de MAO-B en otras condiciones patológicas tales como enfermedad de Alzheimer (AD). Hasta el momento no se ha indicado ninguna evidencia sobre la implicación de MAO-B en el metabolismo de
15 cotransmisores, tales como colecistoquinina, sustancia P, somatostatina y neurotensina, que están implicados en la modulación de la sensación de dolor. Por esta razón, no existe una base científica para el uso de inhibidores de MAO-B en los síndromes de dolor.

Se han indicado reacciones adversas de fármacos durante la práctica clínica con los inhibidores de MAO. La primera generación de inhibidores de MAO no selectivos e
20 irreversibles, tales como tranilcipromida y fenelzina, tienen efectos secundarios graves, incluyendo hepatotoxicidad, hipotensión ortostática y lo más importante crisis hipertensas que ocurren después de la ingestión de alimentos que contienen tiramina (Cooper A.J.- Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice.- Br J Psych Suppl 1989:38-45).

25 Cuando se usan estos inhibidores de MAO no selectivos e irreversibles, debe cumplirse una dieta estricta de reducción de tiramina. La sensibilidad vasopresora frente a la tiramina se normaliza 4 semanas después del cese de la terapia con tranilcipromida y más de 11 semanas después del cese de la terapia con fenelzina.

30 Selegilina, un inhibidor de MAO-B selectivo e irreversible, especialmente cuando se usa en combinación con levodopa en pacientes con PD, puede causar anorexia/náusea, boca seca, disquinesia e hipotensión ortostática, siendo la última la más problemática (Volz H.P. y Gleiter C.H.- Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly.- Drugs Aging 13 (1998), p 341-355).

En monoterapia, la anorexia/náusea, daños musculoesqueléticos, y arritmias cardiacas ocurren más a menudo en pacientes que reciben selegilina comparado con los que reciben placebo. Además de estos efectos adversos, se observaron proporciones incrementadas de niveles séricos de AST y ALT.

5 El efecto adverso que se indica más frecuentemente de moclobemida, un inhibidor de MAO-A selectivo y reversible, son alteraciones del sueño, ansiedad incrementada, inquietud y dolor de cabeza.

La combinación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y moclobemida tiene una buena eficacia en casos de depresión refractaria, pero ha creado una controversia sobre si de esta combinación resultan efectos secundarios tóxicos, tales como síndrome serotoninérgico (Baurmann P.-Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 31 (1996), p 444-469). Debido a las arritmias cardiacas y a los niveles incrementados de enzimas hepáticas, deben chequearse regularmente los valores del electrocardiograma y de laboratorio.

Muchos tipos de cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento influyen en la farmacodinámica y farmacocinética de los inhibidores de MAO. Es más, las variables farmacocinéticas en las personas ancianas son considerablemente diferentes de las de los pacientes más jóvenes. Estas variables incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción tienen que tenerse en cuenta para evitar o minimizar determinados efectos e interacciones fármaco-fármaco adversos. Los pacientes ancianos son generalmente más susceptibles a los efectos secundarios, incluyendo reacciones adversas de fármacos. Las crisis hipertensoras pueden ocurrir más frecuentemente en los ancianos, porque el sistema cardiovascular de los ancianos está debilitado por la edad.

25 El uso de fármacos simpatomiméticos en combinación con inhibidores de MAO también puede elevar la presión sanguínea. Además, comparado con placebo, la fenelzina estaba asociada con una incidencia significativamente mayor de mareo, temblor, disquinesia, diarrea, dificultades en la micción, efectos ortostáticos, y efectos dermatológicos adversos. Es interesante indicar que en los ancianos, el dolor de cabeza se indica con una mayor frecuencia durante el tratamiento con moclobemida (Volz H.P. y Gleiter C.H.-Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. Drugs Aging 13 (1998), p 341-355).

Los inhibidores de MAO se recetan algunas veces para la depresión. Debido al riesgo potencial de suicidio, las reacciones adversas del fármaco y la toxicidad debida a sobredosis son factores importantes a considerar cuando se elige un antidepresivo. Además, cuando los inhibidores de MAO se usan en altas dosis, parece que los efectos cardiovasculares adversos se incrementan considerablemente; y, debido a que con la mayor parte de los fármacos disponibles se pierde la selectividad de MAO con dichas dosis altas, la tiramina puede inducir reacciones hipertensoras potencialmente peligrosas. La sobredosis aguda con los inhibidores de MAO causa agitación, alucinaciones, hiperpirexia, hiperreflexia y convulsiones. La presión sanguínea anormal también es un signo tóxico, por lo que puede requerirse un lavado gástrico y el mantenimiento de la función cardiopulmonar. La sobredosis de inhibidores de MAO tradicionales, no selectivos e irreversibles es considerablemente peligrosa y a veces letal (Yamada y Richelson, 1996, Pharmacology of antidepressants in the elderly. En: David JR, Snyder L., editores. Handbook of pharmacology of aging. Boca Raton: CRC Press (1996).

En el tratamiento de las afecciones en las que lo(s) mecanismo(s) de los canales de sodio y calcio juega(n) un papel patológico y, en particular, de síndromes de dolor (bien de tipo neuropático o inflamatorio), la inhibición de las enzimas MAO no es beneficiosa. Los fármacos anti-nociceptivos más clínicamente activos carecen de inhibición de MAO. Por el contrario, los efectos secundarios de la inhibición de MAO pueden imponer al menos dos tipos de limitaciones negativas.

1) Dietéticas: la ingesta de alimentos con un alto contenido de tiramina puede causar un incremento grave, incluso de vida o muerte, de la presión sanguínea sistémica (el denominado "efecto queso").

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

Así, la eliminación o reducción significativa de la actividad inhibidora de MAO de los medicamentos activos como moduladores del canal de sodio y/o calcio útiles en la prevención, alivio y cura de un amplio rango de patologías en las que dicho(s) mecanismo(s) juega(n) un papel patológico (tales como dolor, migraña, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, urogenitales, metabólicas y gastrointestinales) es una mejora terapéutica inesperada y sustancial frente a los compuestos con una eficacia

similar pero con los efectos secundarios mencionados anteriormente. Dicha mejora es particularmente deseable para los medicamentos activos como moduladores del canal de sodio y/o calcio útiles, en particular, para el tratamiento de los síndromes de dolor.

5 Teniendo en cuenta estos descubrimientos sobre los inhibidores de MAO y, en particular, sin ninguna evidencia acerca de un papel de MAO-B en las afecciones patológicas tales como dolor, migraña, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, urogenitales, metabólicas y gastrointestinales, los compuestos indicados en estas condiciones anteriores no deben poseer actividad inhibidora de MAO-B, que si está presente puede incrementar los eventos adversos no deseados.

10 Deberían preferirse los medicamentos que son "selectivamente activos como moduladores de sodio y/o calcio" o uno útil para el "tratamiento selectivo" de afecciones, trastornos o enfermedades patológicas en las que lo(s) mecanismo(s) del canal de sodio y/o calcio juega(n) un papel patológico. Con esta expresión se pretende medicamentos que, cuando se administran a un paciente que los necesita en cantidades que son
15 eficaces en el tratamiento de dichas afecciones anteriores en las que dicho(s) mecanismo(s) anteriores juega(n) un papel patológico, no presentan ninguna actividad inhibidora de MAO o presentan una actividad inhibidora de MAO significativamente reducida, resultando así en la evitación de efectos secundarios debidos a la acumulación de transmisores monoamina endógenos y exógenos.

20 Es un objeto principal de esta invención el uso de (halobenciloxi)-bencilamino-propanamidas seleccionadas para la fabricación de medicamentos activos como moduladores del canal de sodio y/o calcio para el tratamiento de patologías en las que dicho(s) mecanismo(s) anteriores juega(n) un papel patológico, careciendo sustancialmente dichos medicamentos de cualquier actividad inhibidora de MAO-B o
25 teniendo una actividad inhibidora de MAO significativamente reducida y, por lo tanto, teniendo un potencial reducido para efectos secundarios no deseados. Dicho uso proporciona un recurso selectivo mejorado para la prevención, alivio y/o cura de dichas afecciones patológicas anteriores.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 El objeto de la presente invención se refiere al uso de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una

sal farmacéuticamente aceptable de éstas para la fabricación de un medicamento selectivamente activo como modulador del canal de sodio y /o calcio útil en la prevención, alivio y cura de afecciones en las que dicho(s) mecanismo(s) juega(n) un papel patológico según se define en las reivindicaciones, caracterizado porque dicho medicamento carece
5 sustancialmente de cualquier efecto inhibitor de MAO o presenta un efecto inhibitor de MAO significativamente reducido a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar dichas afecciones.

Dichas enfermedades incluyen dolor, migraña, enfermedades inflamatorias, urogenitales y gastrointestinales. Según un aspecto adicional de esta invención, las
10 afecciones que pueden prevenirse, aliviarse o curarse con los compuestos mencionados anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos consisten preferiblemente en síndromes de dolor (bien de tipo neuropático y/o inflamatorio) y/o migraña, y/o enfermedades urogenitales y/o enfermedades gastrointestinales como se define en las reivindicaciones.

Estos compuestos tienen una actividad moduladora del canal de sodio y/o calcio con un perfil de selectividad inesperado cuando se compara con otros derivados de la misma clase química que son activos como moduladores del canal de sodio y/o calcio y, en particular, cuando se compara con los isómeros S correspondientes. Es más, se ha
15 mostrado, mediante ensayos farmacológicos predictivos, que la relación entre las dosis de los compuestos de la invención como moduladores del canal de sodio y/o calcio y las dosis de los mismos productos activos como inhibidores de la enzima MAO-B disminuye de una manera inesperada y significativa.
20

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

El compuesto (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida se menciona como un isómero único o mezcla racemato en EP 1045830 B1 (y WO 99/35125) sin ninguna información específica sobre su preparación y caracterización.

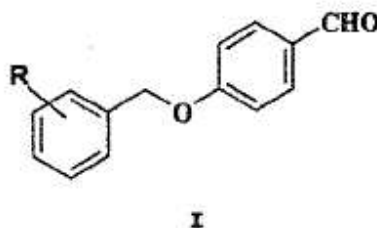
El compuesto (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida se describe en la forma de la sal respectiva con ácido metanosulfónico en EP 0400495 B1 (y
30 WO 90/14334).

También es un objeto de esta invención proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-

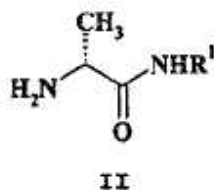
[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstas, para usarse en un método para prevenir, aliviar y/o curar selectivamente afecciones patológicas en las que lo(s) mecanismo(s) del canal de sodio y/o calcio juega(n) un papel patológico como se define en las reivindicaciones, en el que la actividad terapéutica de dicho compuesto carece sustancialmente de cualquier efecto secundario inhibidor de MAO o presenta un efecto secundario inhibidor de MAO significativamente reducido.

Según un aspecto adicional de esta invención, las afecciones patológicas en las que lo(s) mecanismo(s) de canal de sodio o calcio juega(n) un papel patológico incluyen dolor, migraña, enfermedades inflamatorias, urogenitales y gastrointestinales como se define en las reivindicaciones; preferiblemente, dichas afecciones patológicas comprenden síndromes de dolor bien de tipo neuropático o inflamatorio.

Los compuestos usados en la invención y las sales de éstos pueden obtenerse por un proceso que comprende la reacción de compuestos de fórmula general I



en la que R representa un sustituyente 2-fluoro ó 2-cloro con un compuesto de fórmula II



en la que R¹ representa hidrógeno, cuando R en el compuesto de fórmula II representa un sustituyente 2-fluoro, o un grupo metilo, cuando R en el compuesto de fórmula II representa un sustituyente 2-cloro.

Los compuestos I y II son compuestos disponibles comercialmente.

La reacción de un compuesto de fórmula I con el compuesto de fórmula II para proporcionar la (R)-2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamida correspondiente es una reacción de aminación reductora que puede realizarse según métodos muy conocidos. Preferiblemente, puede realizarse bajo atmósfera de nitrógeno, en un disolvente orgánico
5 adecuado, tal como un alcohol, p. ej. un alcohol inferior, en particular metanol, o en acetonitrilo, o en tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, en presencia de un agente reductor, siendo el más apropiado borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Ocasionalmente, pueden añadirse isopropilato de Titanio IV y tamices moleculares a la mezcla de reacción para facilitar la
10 reacción.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos para usarse en la invención son bloqueantes dependientes de voltaje de los canales de calcio y/o sodio como se demuestra por el ensayo de flujo de calcio fluorescente y estudios electrofisiológicos.

15 La actividad moduladora del canal de sodio de las (R)-2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas selectivas se midió mediante ensayos electrofisiológicos usando la técnica de pinzamiento de voltaje con dos electrodos (TEVC) en oocitos de *Xenopus* aislados que expresan el canal de Na Nav 1.3.

La actividad moduladora del canal de calcio de tipo N de las (R)-2-
20 [(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas se midió mediante un ensayo de flujo de calcio basado en fluorescencia.

La actividad bloqueante de MAO-B de los compuestos anteriores se midió usando un ensayo de actividad enzimática *in vitro*.

La actividad *in vivo* de los compuestos anteriores como analgésicos se evaluó
25 mediante un ensayo de formalina en ratones.

La selectividad de los compuestos usados en esta invención se ha evaluado por comparación con otros derivados de 2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamida que se sabe que son activos como analgésicos, según EP 1045830 B1, en particular, en comparación con los isómeros (S) respectivos y tanto con el isómero (R) como (S) de 2-
30 [4-(3-clorobenciloxi)bencilamino]propanamida.

Estos ensayos de comparación muestran que mientras los isómeros (R) usados en esta invención tienen sustancialmente el mismo grado de actividad analgésica que los

compuestos usados en la comparación, su actividad como bloqueantes de MAO-B es al menos 40-90 veces menor que la de los compuestos usados en la comparación.

Además, la relación entre las dosis de los isómeros R de esta invención, activos como moduladores de Na^+ y/o Ca^+ y las dosis de los mismos productos activos como
5 inhibidores de la enzima MAO-B es mucho menor que la de los compuestos usados en la comparación, proporcionando así una confirmación adicional de su perfil selectivo.

Dichas sustancias también presentan "dependencia del uso" cuando los canales de sodio se bloquean, es decir, el bloqueo máximo de los canales de sodio sólo se consigue después de la estimulación repetida del canal de sodio. Consecuentemente, las
10 sustancias se unen preferiblemente a los canales de sodio que están activados de forma múltiple. Como resultado, las sustancias son capaces de tener actividad preferentemente en aquellas regiones del cuerpo que están sobreestimuladas patológicamente, como se ilustra por los experimentos de registro zonal que muestran que los compuestos según la invención bloquean el canal de sodio estimulado eléctricamente de una manera
15 "dependiente del uso".

Como consecuencia de estos mecanismos, los compuestos usados en la invención son activos in vivo cuando se administran oralmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg en el modelo animal de formalina de dolor persistente.

A la vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos
20 usados en la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento o prevención selectiva del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático incluyen neuropatía diabética; ciática; dolor en la parte inferior de la espalda inespecífico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia, tal como neuralgia post-herpética y neuralgia del trigémino; y dolor que resulta de trauma físico, amputación,
25 cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas; compresiones de la médula espinal, raíz nerviosa, vías de nervios periféricos y dolor central.

Los compuestos usados en la invención también son útiles para el tratamiento selectivo del dolor crónico. El dolor crónico incluye dolor crónico causado por inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide o como secuela de una enfermedad, daño agudo o trauma
30 e incluye dolor de la parte superior de la espalda o dolor de la parte inferior de la espalda (que resulta de enfermedad de la columna sistemática, regional o primaria (tal como radiculopatía), dolor óseo (debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado con un daño en la médula espinal, dolor de

pecho cardiaco, dolor de pecho no cardiaco, dolor central post-ictus, dolor miofascial, dolor de cáncer, dolor de SIDA, dolor de células falciformes, dolor geriátrico o dolor causado por dolor de cabeza, síndrome articular temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes del opérculo torácico, dolor relacionado con cirugía y secuelas de cirugía.

5 Los compuestos usados en la invención también son útiles en el tratamiento selectivo del dolor agudo causado por daño agudo, enfermedad, lesiones de medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, distensiones y esguinces musculoesqueléticos, esguince musculotendinoso, síndromes de dolor cervicobraquial, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o cirugía tal como cirugía a
10 corazón abierto o de bypass, dolor post-operatorio, dolor de cálculos renales, dolor de la vesícula biliar, dolor de cálculos biliares, dolor obstétrico o dolor dental.

Los compuestos usados en la invención también son útiles en el tratamiento selectivo de la migraña y de otros dolores de cabeza, migraña transformada o dolor de cabeza evolutivo, dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza tensional así como
15 trastornos de dolor de cabeza secundarios, tales como los derivados de infecciones, trastornos metabólicos u otras enfermedades sistémicas y otros dolores de cabeza agudos, hemicrania paroxística que resulta de un empeoramiento de los dolores de cabeza primarios y secundarios mencionados anteriormente.

Los compuestos usados en la invención son útiles en el tratamiento selectivo de
20 procesos inflamatorios del sistema músculo-esquelético tales como espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática; trastornos que afectan a la piel y tejidos relacionados: eczema, psoriasis, dermatitis y quemaduras de sol; trastornos del sistema respiratorio: asma, rinitis alérgica y síndrome
25 del distrés respiratorio, trastornos pulmonares en los que está implicada la inflamación tales como bronquitis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastornos de los sistemas inmune y endocrino; periarteritis nodosa, tiroiditis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis.

Los compuestos usados en la invención también son útiles en el tratamiento
30 selectivo de trastornos del tracto gastrointestinal (GI) tales como trastornos inflamatorios del intestino incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, o pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de

anastomosis ileoanal y síndrome del intestino irritable incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes; pero también para el tratamiento de gastritis atrófica, gastritis varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal como gastroparesis diabética; y otros trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea, e inflamación visceral.

Los compuestos usados en la invención también son útiles para el tratamiento selectivo de trastornos del tracto genito-urinario tal como vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis.

Los compuestos usados en la invención también son útiles en el tratamiento selectivo de todas las demás condiciones mediadas por la inhibición de canales de sodio controlados por voltaje y/o canales de calcio controlados por voltaje, como se define en las reivindicaciones.

Se apreciará que los compuestos usados en la invención pueden usarse ventajosamente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de agentes adecuados para terapia adyuvante incluyen un agonista de 5HT_{1B/1D}, tal como un triptano (p. ej. sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A1; un ligando de EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un antagonista de la sustancia P (p. ej. un antagonista de NK1); un canabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa; un antagonista del receptor de leucotrienos; un DMARD (p. ej. metotrexato); gabapentina; un antidepresivo tricíclico (p. ej. amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizador neuronal; un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un inhibidor de INOS o nNOS; un inhibidor de la liberación, o acción, del factor de necrosis tumoral alfa; una terapia con anticuerpos, tal como terapia con anticuerpo monoclonal, un agente antiviral, tal como un inhibidor de nucleósido (p. ej. lamivudina) o un modulador del sistema inmune (p. ej. interferón; un analgésico, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H2 (p. ej. ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol); un antiácido (p. ej. hidróxido de aluminio o magnesio); un antiflatulante (p. ej. semeticona); un descongestivo (p. ej. fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina,

propilhexedrina, o levodesoxiefedrina); antitusivo (p. ej. codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano, o dexametorfano); un diurético; o un antihistamínico sedante o no sedante. Debe entenderse que la presente invención incluye el uso de un compuesto según esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

Los compuestos usados en la presente invención son útiles en la medicina humana y veterinaria. Debe entenderse que tal y como se usa en la presente memoria los términos "tratamiento" o "tratar" siempre que no se definan específicamente de otra manera, incluyen la prevención, alivio y cura de una afección patológica, en particular, incluyen tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico.

Según esto, la expresión "terapéuticamente eficaz" cuando se refiere a una "cantidad", una "dosis" o "dosificación" de las (R)-2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas usadas en esta invención se pretende que sea una "cantidad", una "dosis" o "dosificación" de cualquiera de dichos compuestos suficiente para usarse tanto en el tratamiento de los síntomas establecidos como en el tratamiento profiláctico de dichas afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Según el uso de esta invención los derivados de las (R)-2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas anteriores selectivamente activos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse como el "ingrediente activo" de una composición farmacéuticamente aceptable que puede prepararse por procedimientos convencionales, por ejemplo mezclando el ingrediente activo con materiales vehiculares orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente inertes.

La composición que comprende los derivados de 2-[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas definidos anteriormente puede administrarse de varias formas, p. ej. oralmente, en la forma de pastillas, tabletas, cápsulas, pastillas recubiertas de azúcar o de película, disoluciones líquidas, emulsiones o suspensiones; rectalmente o intravaginalmente, en la forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. por inyección o infusión intramuscular, subcutánea o intravenosa, localmente y transdérmicamente en forma de parche y gel y crema.

Los materiales vehiculares orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente inertes adecuados útiles en la preparación de dicha composición incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, ciclodextrinas y

polialquilenglicoles. La composición que comprende las (R)-2-
[(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas mencionadas anteriormente puede
esterilizarse y puede contener componentes adicionales muy conocidos tales como, por
ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, p. ej. aceite
5 de parafina, monooleato de manitol, sales para ajustar la presión osmótica y tampones.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el ingrediente
activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón
de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio,
y/o polietilén glicoles; agentes de aglutinación, p. ej. almidones, gomas arábicas, gelatina,
10 metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, p. ej. un
almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes;
colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos,
laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas
en las formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden
15 fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado,
granulado, formulación de pastillas, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con una
película.

Las formulaciones orales comprenden formulaciones de liberación sostenida que
pueden prepararse de una manera convencional, por ejemplo aplicando un recubrimiento
20 entérico a las pastillas y gránulos.

La dispersión líquida para la administración oral puede ser, p. ej. jarabes,
emulsiones y suspensiones.

Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa
con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

25 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como un vehículo, por ejemplo,
una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o
polivinil alcohol. Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares
pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente
aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilén glicol,
30 y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína. Las disoluciones para
las inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo,
agua estéril o, preferiblemente, pueden estar en la forma de disoluciones salinas estériles,
acuosas, isotónicas.

Los supositorios pueden contener, junto con el ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej. manteca de cacao, polietilen glicol, un tensioactivo éster de sorbitán de ácido graso polioxietileno o lecitina.

El tratamiento adecuado se proporciona 1, 2 ó 3 veces al día, dependiendo de la velocidad de aclaramiento. Según esto, la dosis deseada puede presentarse en una única
5 dosis o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo dos a cuatro o más subdosis al día.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden las (R)-2-
10 [(halobenciloxi)bencilamino]-propanamidas selectivamente activas mencionadas anteriormente contendrán, por unidad de dosificación, p. ej. cápsula, pastilla, inyección en polvo, cucharadita y supositorio, de 1 a 2.500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de 5 a 1.000 mg, lo más preferiblemente de 10 a 200 mg del ingrediente activo.

Las dosis óptimas terapéuticamente eficaces que se van a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica y variarán básicamente, con la potencia de la preparación, con el modo de administración y con el avance de la condición
15 o con el tipo de trastorno tratado. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo edad, peso, dieta del sujeto y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéuticamente eficaz apropiado. En general, las dosificaciones diarias terapéuticamente eficaces de los
20 compuestos usados en la invención en un paciente que necesite el tratamiento selectivo de las afecciones mencionadas anteriormente en las que lo(s) mecanismo(s) del canal de sodio y/o calcio juega(n) un papel patológico varían de 0,05 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, lo más preferiblemente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.

25

Ejemplo 1

(R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida

A 50 ml de metanol seco con burbujeo en hidrócloruro de (R)alaninamida (1,37 g, 11 mmoles), se añadieron 4-(2-fluorobenciloxi)benzaldehído (2,3 g, 10 mmoles), trietilamina (1,12 g, 11 mmoles) y 1 g de tamices moleculares de 3Å y la mezcla se agitó
30 durante 4 h a 40°C. La temperatura se bajó hasta 10°C y se añadió borohidruro de sodio (0,19 g, 5 mmoles) en 15'. La mezcla de reacción se agitó durante 6h a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó a sequedad en vacío. El resto se recogió con agua y tolueno a 60°C y la fase orgánica se lavó dos veces con agua templada y se secó a la

misma temperatura con sulfato de sodio anhidro. La disolución se filtró y se enfrió gradualmente a 10°C. El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de tolueno enfriado y se secó en vacío para proporcionar 2,69 g (rendimiento del 89,0%) de cristales blancos.

5 **Ejemplo 2**

Metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida

A una disolución de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]-propanamida (2,5 g, 8,3 mmoles) en 40 ml de acetato de etilo, se añadió la cantidad estequiométrica de ácido metanosulfónico (0,80 g) diluido en 10 ml de acetato de etilo con agitación a temperatura ambiente. Después de 1h los cristales blancos se filtraron, se lavaron con 5 ml de acetato de etilo y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 3,26 g (rendimiento del 98,8%) del compuesto del título: m.p. 240-241°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃CH), 2,30 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 3,71 (q, J = 6,9 Hz, 1H, CH₃CH), 4,01 (m, 2H, ArCH₂-NH), 5,15 (s, 2H, ArCH₂O), 7,08 (m, 2H, H₃, H₅), 7,1-7,6 (m, 6H, H₃['], H₄['], H₅['], H₆['], H₂, H₆), 7,63, 7,89 (2s, 2H, CONH₂), 9,0 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 302 (M⁺) 258, 230, 215, 109.

Anal. (C₁₇H₁₉FN₂O₂.CH₃SO₃H) C, H, F, N, S.

Se prepararon de manera análoga:

Metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CH), 2,30 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 2,65 (d, J = 4,5 Hz, 3H, CONHCH₃), 3,70 (q, J = 7,0 Hz, 1H, CH₃CH), 4,01 (s, 2H, ArCH₂-NH), 5,17 (s, 2H, ArCH₂O), 7,08 (m, 2H, H₃, H₅), 7,3-7,7 (m, 6H, H₃['], H₄['], H₅['], H₆['], H₂, H₆), 7,63, 7,89 (2s, 2H, CONH₂), 9,0 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 332 (M⁺), 274, 246, 231, 125.

25 Anal. (C₁₈H₂₁ClN₂O₂.CH₃SO₃H) C, H, Cl, N, S.

Metanosulfonato de (R)-2-[4-(3-clorobenciloxi)bencilamino]propanamida

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃CH), 2,29 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 3,70 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH₃CH), 4,01 (s, 2H, ArCH₂-NH), 5,15 (s, 2H, ArCH₂O), 7,06 (m, 2H, H₃, H₅), 7,3-7,6 (m, 6H, H₂['], H₄['], H₅['], H₆['], H₂, H₆), 7,69-7,91 (2s, 2H, CONH₂), 8,96 (br s, 2H, NH₂⁺); MS m/z 318 (M⁺), 274, 246, 231, 125.

Anal. (C₁₇H₁₉ClN₂O₂.CH₃SO₃H) C, H, Cl, N, S.

Ejemplo 3

Ensayo de la actividad enzimática de MAO-B *in vitro*

Preparaciones de membrana (fracción mitocondrial cruda): se sacrificaron ratas Wistar macho (Harlan, Italia - 175-200 g) bajo anestesia ligera y los cerebros se recogieron rápidamente y se homogeneizaron en 8 vol. de tampón sacarosa 0,32 M enfriado en hielo que contiene 0,1 M EDTA, pH 7,4. El homogenado crudo se centrifugó a 2.220 rpm durante 10 min y el sobrenadante se recuperó. El sedimento se homogeneizó y se centrifugó de nuevo y los dos sobrenadantes se juntaron y se centrifugaron a 9.250 rpm durante 10 min, +4°C. El sedimento se resuspendió en tampón fresco y se centrifugó a 11.250 rpm durante 10 min, +4°C. El sedimento resultante se almacenó a -80°C hasta su uso.

Ensayo de actividad enzimática *in vitro*: las actividades enzimáticas se evaluaron con un ensayo radioenzimático usando el sustrato selectivo ¹⁴C-feniletilamina (PEA) para MAO-B.

El sedimento mitocondrial (500 µg de proteína) se resuspendió en 0,1 M tampón fosfato pH 7,4 y se añadieron 500 µl a 50 µl del compuesto de ensayo o tampón durante 30 min a 37°C (preincubación) y se añadió el sustrato (50 µl). La incubación se realizó durante 10 min a 37°C (¹⁴C-PEA, 0,5 µM).

La reacción se paró mediante la adición de 0,2 ml de HCl o ácido perclórico. Después de centrifugar, los metabolitos desaminados se extrajeron con 3 ml de tolueno y la fase orgánica radiactiva se midió por espectrometría de centelleo líquido con una eficiencia del 90%. La radiactividad en el eluato indica la producción de metabolitos neutros y ácidos formados como resultado de la actividad MAO-B.

La actividad enzimática se expresó como nmoles de sustrato transformados/mg de proteína/min. La actividad de MAO-B en la muestra se expresó como un porcentaje de la actividad control en ausencia de inhibidores después de restar los valores blanco apropiados.

Las curvas de inhibición del fármaco se obtuvieron a partir de al menos ocho concentraciones diferentes, cada una en duplicado (10^{-10} a 10^{-5} M) y los valores CI90 (la concentración del fármaco que inhibe el 90% de la actividad enzimática) con intervalos de confianza se determinaron usando análisis de regresión lineal (programa asistido por ordenador).

Para alcanzar un incremento significativo en los niveles de neurotransmisor, la actividad enzimática MAO-B tiene que bloquearse al menos un 90%. Los valores CI90 para los dos isómeros (R) usados en esta invención y los compuestos usados en la comparación se muestran en la Tabla I.

5 **Ejemplo 4**

Ensayo de influjo de calcio

32 células de neuroblastoma humano poseen constitutivamente tanto canales de tipo L como N. Bajo condiciones de diferenciación, IMR32 expresa preferentemente en la superficie de la membrana los canales de calcio de tipo N. Los canales de calcio de tipo L
10 restantes se bloquearon usando el bloqueante selectivo del tipo L, nifedipina. En estas condiciones experimentales, sólo pueden detectarse los canales de tipo N.

Las células IMR32 se diferenciaron usando 1 mM dibutilil-AMPc y 2,5 µM bromodesoxiuridina durante 8 días (4 veces) en matraces de 225 cm², se despegaron, se sembraron a 200.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-lisina y
15 se incubaron adicionalmente durante 18-24 h en presencia de tampón de diferenciación antes de usarlas.

Se usó el Ensayo de Kit de Ca²⁺ (Molecular Devices), basado en un indicador de calcio fluorescente longitud de onda 485-535 nm.

Las células diferenciadas se incubaron con carga de marcador durante 30 min a
20 37^oC después, se añadieron nifedipina sola (1 µM) o en presencia de ω-conotoxina o los compuestos de ensayo durante 15 min adicionales.

La fluorescencia (485-535 nm) se midió antes y después (30-40 seg) de la inyección automatizada de disolución de despolarización 100 mM KCl usando un lector de placas Victor (Perkin Elmer).

25 Las curvas de inhibición se calcularon a partir de 5 concentraciones, cada una en triplicado, y las CI50 se determinaron usando un análisis de regresión lineal.

La actividad sobre el canal de Calcio de tipo M, expresada como CI50 del isómero (R) usado en esta invención y los compuestos usados en la comparación se muestran en la Tabla I.

30

Ejemplo 5**Ensayo electrofisiológico**

Los experimentos para la determinación del bloqueo tónico se realizaron en oocitos de *Xenopus* aislados que expresan el canal de Na Nav 1.3. Las corrientes se registraron usando la técnica de pinzamiento de voltaje con dos electrodos (TEVC).

Preparación de oocitos:

La rana (*Xenopus Laevis*) se anestesia en una disolución con éster etílico del ácido 3-aminobenzoico (1 g/l) y, después de 25 minutos, se pone sobre su lomo en un "lecho helado". La piel y los demás tejidos se cortan, los lóbulos ováricos se retiran y se mantienen en ND96ØCa²⁺ (NaCl 96 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 10 mM, pH 7,85 con NaOH).

Después de retirar los oocitos, el músculo y la piel se suturan separadamente.

Los lóbulos ováricos se reducen a grupos de 10/20 oocitos, se ponen en tubos con disolución de colagenasa (1 mg/ml) y se mantienen en movimiento durante aproximadamente 1 h en un incubador.

Al final de esta etapa, cuando los oocitos están bien separados unos de otros, se lavan tres veces con MD96ØCa²⁺ y tres veces con NDE (ND96ØCa²⁺ + CaCl₂ 0,9 mM, MgCl₂ 0,9 mM, piruvato 2,5 mM, gentamicina 50 mg/l).

Los oocitos obtenidos están en estadios diferentes de desarrollo. Sólo se seleccionan las células en los estadios V o VI para los experimentos posteriores de inyección de ARN.

El día después de la preparación, se inyectan a los oocitos (Drummond Nanoject) 20 ng de ARNc de Nav1.3 y se mantienen en NDE.

Empezando a partir de 48 h después de la inyección de ARNm se registran las corrientes de células completas usando una estación de trabajo automática de pinzamiento de voltaje con dos microelectrodos.

Los Microelectrodos típicos tienen una resistencia de 0,5 a 1 Mohm y se rellenan con KCl 3 M.

La disolución de baño control contiene (mM): NaCl 98, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1,8, HEPES 5 (pH 7,6).

Los compuestos se preparan en disoluciones madre (20 mM) y se disuelven hasta las concentraciones finales en la disolución de baño externa.

Registro de las corrientes:

La relación corriente/voltaje (I/V) para las corrientes de Nav1.3 expresados en oocitos se estudió en primer lugar con el fin de determinar el potencial de membrana que provoca la máxima activación. Nav1.3 mostró la máxima activación a 0 mV, que usamos
5 como potencial de ensayo (Vensayo) para los estudios del bloqueo tónico.

Las propiedades de inactivación en estado estacionario de las corrientes de Nav1.3 se estudiaron con el fin de determinar los potenciales de membrana para el estado de reposo (V_{reposo}) en el que la disponibilidad del canal es máxima (I_{max}) y el potencial de membrana para la inactivación semi máxima ($V_{1/2}$) que produce la mitad de la máxima
10 disponibilidad de la corriente ($I_{1/2}$) respectivamente. Estas dos condiciones de voltaje se usaron para la evaluación de la dependencia del voltaje del bloqueo tónico.

Finalmente, se usó un protocolo de dos etapas para determinar la dependencia del voltaje del bloqueo de Nav1.3: los oocitos se pinzaron a -80mV, las corrientes se activaron mediante un pulso de 100 ms a 0mV (Vensayo) desde un potencial de
15 preacondicionamiento de 3.000 ms a -80 mV (reposo, condición I_{max}) y -40 mV (despolarizado, condición $I_{1/2}$), respectivamente.

Las amplitudes de la corriente en las dos condiciones se registraron en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de compuesto (se realizó un lavado entre uno y otro) con el fin de determinar las curvas de concentración - inhibición y los valores CI_{50}
20 para el bloqueo tónico en las condiciones despolarizadas (disponibilidad de corriente semi máxima).

La actividad en el canal de sodio Nav 1.3, expresada como CI_{50} de los isómeros (R) de esta invención y de los compuestos usados en la comparación se muestra en la Tabla I.

25 **Ejemplo 6**

Ensayo de Formalina en Ratones

Según un protocolo modificado de Rosland et al (1990) se inyectaron a los ratones subcutáneamente (s.c.) 20 μ l de una disolución de formalina al 2,7% en la superficie
30 plantar de la pata trasera izquierda y se pusieron inmediatamente en cámaras de observación de PVC transparentes (23 x 12 x 13 cm).

El compuesto de ensayo (20 mg/kg) se administró p.o. 15 min antes de la inyección de formalina en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal a grupos de 10 ratones por dosis. El grupo control se trató con vehículo.

El comportamiento de dolor se cuantificó contando el tiempo de lamido acumulativo (segundos) de la pata inyectada con formalina. Las medidas se tomaron durante la fase tardía 30-40 min después de la inyección de formalina (Tjolsen et al 1992).

El efecto analgésico de los compuestos se calculó como el % de inhibición del tiempo de lamido acumulativo respecto al grupo control.

Como se muestra en la Tabla II los dos isómeros (R) usados en esta invención mostraron una actividad analgésica similar (no estadísticamente diferente) o mejor que los compuestos usados en la comparación.

Resultados

10

Tabla I.

NOMBRE DEL COMPUESTO (1)	MAO-B CI90 (µM)		Nav 1.3 Dep. Corr CI50 (µM)		Ca 2+ Tipo N CI50 (µM)	
	isómero R	isómero S	isómero R	isómero S	isómero R	isómero S
2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]-propanamida	2.500	28,4	149	202	29,2	23
2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida	122	2,8	38	210	8,4	30
2-[4-(3-clorobenciloxi)bencilamino]-propanamida	32,3	1,64	39	79,0	20	94,0
(1) Todos los compuestos se emplearon en la forma de sales con ácido metanosulfónico						

15

Tabla II

NOMBRE DEL COMPUESTO (20mg/kg) (2)	ENSAYO DE FORMALINA % de inhibición	
	isómero R	isómero S
2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida	80	79
2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida	49	32
2-[4-(3-clorobenciloxi)bencilamino]propanamida	39	45
(2) Todos los compuestos se emplearon en la forma de sales con ácido metanosulfónico		

Según los términos y criterios usados en esta solicitud y reivindicaciones un medicamento activo como un modulador de canal de sodio y/o calcio se considera que carece sustancialmente de cualquier efecto inhibitor de MAO-B a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar afecciones en las que dicho(s) mecanismo(s) juega(n) un papel patológico cuando tanto la relación entre los valores de CI50 de Nav 1.3 y de CI90 MAO-B como la relación entre los valores de CI50 de Ca²⁺ de Tipo N y de CI90 MAO-B son menores de 0,1. De manera similar, un medicamento activo como modulador de canal de sodio y/o calcio se considera que presenta un efecto inhibitor de MAO-B significativamente reducido a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar afecciones en las que dicho(s) mecanismo(s) juega(n) un papel patológico cuando tanto la relación entre los valores de CI50 de Nav 1.3 y de CI90 MAO-B como la relación entre los valores de CI50 de Ca²⁺ y de CI90 MAO-B son menores de 0,5 pero al menos uno de ellos no es menor de 0,1.

REIVINDICACIONES

1. El uso de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una
5 sal farmacéuticamente aceptable de éstas, para la fabricación de un medicamento selectivamente activo como modulador del canal de sodio y/o calcio para prevenir, aliviar y/o curar una afección patológica seleccionada de dolor, migraña, espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática,
10 psoriasis, dermatitis, quemaduras de sol, asma, rinitis alérgica, síndrome del distrés respiratorio, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, periarteritis nodosa, tiroiditis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de anastomosis ileoanal, síndrome del intestino irritable
15 incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal
20 como gastroparesis diabética, dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea, inflamación visceral, vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis, **caracterizado porque** dicho medicamento carece sustancialmente de cualquier efecto inhibidor de MAO o presenta un efecto
25 inhibidor de MAO significativamente reducido a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar dicha afección patológica.

2. El uso según la reivindicación 1 en el que la afección patológica se selecciona de un síndrome de dolor, migraña, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis
30 eosinofílica, pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de anastomosis ileoanal, síndrome del intestino irritable incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes, gastritis atrófica, gastritis

varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal como gastroparesis diabética, dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea, inflamación visceral, vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, 5 cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis.

3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que la afección patológica es un síndrome de dolor.

10 4. El uso según la reivindicación 3 en el que el síndrome de dolor es un síndrome de dolor neuropático.

5. El uso según la reivindicación 4 en el que el síndrome de dolor neuropático incluye: neuropatía diabética, ciática, dolor en la parte inferior de la espalda inespecífico, dolor de esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia, tal como neuralgia post-herpética y neuralgia del trigémino, y dolor que resulta de trauma 15 físico, amputación, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas, compresiones de la médula espinal, raíz nerviosa, vías de nervios periféricos y dolor central.

6. El uso según la reivindicación 3 en el que el síndrome de dolor es un dolor crónico.

7. El uso según la reivindicación 6 en el que el dolor crónico incluye: dolor crónico 20 causado por inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide o como secuela de una enfermedad, daño agudo o trauma, dolor de la parte superior de la espalda o dolor de la parte inferior de la espalda tal como el que resulta de enfermedad de la columna sistemática, regional o primaria, tal como radiculopatía, dolor óseo tal como el debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas, dolor pélvico, dolor 25 asociado con un daño en la médula espinal, dolor de pecho cardíaco, dolor de pecho no cardíaco, dolor central post-ictus, dolor miofascial, dolor de cáncer, dolor de SIDA, dolor de células falciformes, dolor geriátrico o dolor causado por dolor de cabeza, síndrome articular temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes del opérculo torácico, dolor relacionado con cirugía y secuelas de cirugía.

30 8. El uso según la reivindicación 3 en el que el síndrome de dolor es un dolor agudo.

9. El uso según la reivindicación 8 en el que el dolor agudo incluye: dolor agudo causado por daño agudo, enfermedad, daños de medicina deportiva, síndrome del túnel

carpiano, quemaduras, distensiones y esguinces musculoesqueléticos, esguince musculotendinoso, síndromes de dolor cervicobraquial, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o cirugía (tal como cirugía a corazón abierto o de bypass), dolor post-operatorio, dolor de cálculos renales, dolor de la vesícula biliar, dolor de cálculos biliares, dolor obstétrico o dolor dental.

10. El uso según la reivindicación 3 en el que el síndrome de dolor es de tipo inflamatorio.

11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que la afección patológica es migraña.

12. El uso según la reivindicación 11 en el que la migraña incluye: migraña transformada o dolor de cabeza evolutivo, dolor de cabeza en racimo, dolor de cabeza tensional así como trastornos de dolor de cabeza secundarios, tales como los derivados de infecciones, trastornos metabólicos u otras enfermedades sistémicas y otros dolores de cabeza agudos, hemicrania paroxística que resulta de un empeoramiento de los dolores de cabeza primarios y secundarios mencionados anteriormente.

13. El uso según la reivindicación 1 en el que la afección patológica se selecciona de espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica y enfermedad reumática.

14. El uso según la reivindicación 1 en el que la afección patológica se selecciona de psoriasis, dermatitis y quemaduras de sol.

15. El uso según la reivindicación 1 en el que la afección patológica se selecciona de asma, rinitis alérgica, síndrome del distrés respiratorio, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

16. El uso según la reivindicación 1 en el que la afección patológica se selecciona de periarteritis nodosa, tiroiditis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Bechet, polimiositis y gingivitis.

17. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que la afección patológica se selecciona de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de anastomosis ileoanal, síndrome del intestino irritable incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes, gastritis atrófica, gastritis

varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal como gastroparesis diabética, dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea e inflamación visceral.

5 **18.** El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que la afección patológica se selecciona de vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis.

10 **19.** El uso de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente la sal con ácido metanosulfónico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

15 **20.** El uso de (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente la sal con ácido metanosulfónico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

21. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el que la enzima MAO es la isoforma MAO-B.

20 **22.** Uso de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstas, preferiblemente la sal con ácido metanosulfónico, para la preparación de un medicamento para prevenir, aliviar y/o curar un síndrome de dolor, que a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de dicho síndrome de dolor carece sustancialmente de cualquier efecto
25 inhibidor de MAO-B o presenta un efecto inhibidor de MAO-B significativamente reducido.

23. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 que incluye tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico.

30 **24.** El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en el que se usa el isómero (R) solo o una sal farmacéuticamente aceptable de éste junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25. El uso según la reivindicación 24 en el que el agente terapéutico adicional es gabapentina.

26. Una composición farmacéutica que comprende (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente su metanosulfonato, para usarse en el tratamiento selectivo de un síndrome de dolor o migraña, en la que la actividad terapéutica de dicho compuesto carece sustancialmente de cualquier efecto secundario inhibidor de MAO o presenta un efecto secundario inhibidor de MAO significativamente reducido.

27. Una composición farmacéutica según la reivindicación 26 en la que el síndrome de dolor es bien de tipo neuropático o inflamatorio.

28. Una composición farmacéutica que comprende (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente su metanosulfonato, para usarse en el tratamiento selectivo de un síndrome de dolor o migraña, en la que la actividad terapéutica de dicho compuesto carece sustancialmente de cualquier efecto secundario inhibidor de MAO o presenta un efecto secundario inhibidor de MAO significativamente reducido.

29. Una composición farmacéutica según la reivindicación 28 en la que el síndrome de dolor es bien de tipo neuropático o inflamatorio.

30. Un compuesto seleccionado de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida sin (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o (R)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida sin (S)-2-[4-(2-clorobenciloxi)bencilamino]-N-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstas, para usarse como un medicamento selectivamente activo como modulador del canal de sodio y/o calcio para usarse en la prevención, alivio y/o cura de una afección patológica seleccionada de dolor, migraña, espondilitis anquilosante, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática, psoriasis, dermatitis, quemaduras de sol, asma, rinitis alérgica, síndrome del distrés respiratorio, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, periarteritis nodosa, tiroiditis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de anastomosis ileoanal, síndrome del intestino irritable

incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal como gastroparesis diabética, dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea, inflamación visceral, vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis; **caracterizado porque** dicho medicamento carece sustancialmente de cualquier efecto inhibidor de MAO o presenta un efecto inhibidor de MAO significativamente reducido a las dosificaciones que son terapéuticamente eficaces para prevenir, aliviar y/o curar dicha afección patológica.

31. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según la reivindicación 30 en el que la afección patológica se selecciona de un síndrome de dolor, migraña, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileitis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica, pouchitis que aparece después de proctocolectomía y después de anastomosis ileoanal, síndrome del intestino irritable incluyendo piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, colitis funcional, colitis mucosa y colitis por laxantes, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, ulceración péptica, pirosis, daño en el tracto GI por *Helicobacter pylori*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis tal como gastroparesis diabética, dispepsia no ulcerosa (NUD), emesis, diarrea, inflamación visceral, vejiga hiperactiva, prostatitis tal como prostatitis bacteriana crónica y no bacteriana crónica, prostadina, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, adnexitis, inflamación pélvica, bartolinitis y vaginitis.

32. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 30 y 31 en el que la afección patológica es un síndrome de dolor.

33. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según la reivindicación 32 en el que el síndrome de dolor es un síndrome de dolor neuropático.

34. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 30 y 31 en el que la afección patológica es migraña.

35. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 30 y 31 en el que la afección patológica es un síndrome de dolor según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10.

36. Un compuesto según la reivindicación 30 para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 30 y 31 en el que la afección patológica es migraña según se ha definido en la reivindicación 12.