



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 617**

51 Int. Cl.:
A61K 31/27 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02723222 .2**
96 Fecha de presentación : **21.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1404312**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Compuestos de carbamato para su uso en el tratamiento del dolor.**

30 Prioridad: **27.02.2001 US 271888 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2011

73 Titular/es:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, Inc.
U.S. Route No.202
Raritan, New Jersey 08869-0602, US

72 Inventor/es: **Plata-Salaman, Carlos R.;**
Zhao, Boyu y
Twyman, Roy E.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 356 617 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

Compuestos de carbamato para su uso en el tratamiento del dolor.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al uso de un compuesto de carbamato en el tratamiento del dolor. Más particularmente, esta invención se refiere al uso de compuestos monocarbamato o dicarbamato 2-fenil-1,2-etanodiol halogenados para el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

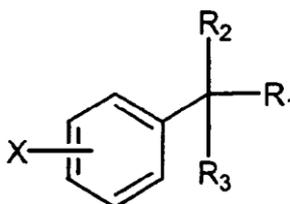
Generalmente el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con el daño verdadero o potencial del tejido (Wileman L, *Advances in Pain Management, Scrip Report*, 2000).

10 El dolor agudo es una respuesta fisiológica a un estímulo químico, térmico o mecánico adverso que puede asociarse con cirugía, traumatismo o enfermedad aguda. Estos estados incluyen, pero sin limitación, dolor postoperatorio, lesiones asociadas con la medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, esguinces y distensiones músculo esqueléticas, distensión musculotendinosa, síndromes de dolor cervicobranquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dolor por cálculo renal, dolor de la vesícula biliar, dolor por cálculo biliar, dismenorrea, endometriosis, dolor obstétrico, dolor reumatológico o dolor dental.

15 El dolor crónico es un estado de dolor más allá de la causa normal de una lesión o enfermedad y puede ser la consecuencia de una inflamación o de etapas graves, progresivas, dolorosas de una enfermedad. Los diversos tipos de dolor crónico incluyen, pero sin limitación, cefalea, migraña, neuralgia trigeminal, síndrome de articulación temporomandibular, síndrome de fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de huesos debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas, gota, fibrosis, dolor miofacial, síndromes de salida torácica, dorsalgia superior o dorsalgia inferior (en el que la dorsalgia es el resultado de una enfermedad sistémica, regional o primaria de la medula (radiculopatía)), dolor pélvico, dolor torácico cardiaco, dolor torácico no cardiaco, dolor asociado con lesión de la medula, dolor central post-ictus, dolor por cáncer, dolor por sida, dolor por células falciformes o dolor geriátrico.

25 Los anticonvulsivos se han usado eficazmente para el tratamiento del dolor desde 1940 cuando se demostró que la fenitoína, originalmente usada para la epilepsia, tenía efectos benéficos sobre la neuralgia trigeminal. Se ha documentado bien que la carbamazepina, el clonazepam, el ácido valproico, la gabapentina, la lamotrigina y el topiramato, originalmente desarrollados como anticonvulsivos para el tratamiento de epilepsia, han demostrado toda eficacia para diversas afecciones del dolor crónico que incluyen neuralgia trigeminal, glossofaríngea, laringe superior y post-herpética, dolor tabético, dolor de la extremidad fantasma, profilaxis de la migraña, esclerosis múltiple, síndrome talámico, neuropatía diabética y dolor neuropático (Swerdlow M, *Anticonvulsant drugs and chronic pain, Clin. Neuropharmacol.*, 1984, 7, 51-82; Ettore B, *The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials, CNS Drugs*, 1999, 11, 1, 61-82; Leslie M, *Nonepileptic uses of gabapentin, Epilepsia*, 1999, 40 (suplem. 6), S66-S72; Hansen HC, *Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era, Southern Medical Journal*, 1999, 92, 7, 642-9). Los anticonvulsivos reducen la excitabilidad de las neuronas mediante sus propiedades neuroestabilizadoras, lo cual puede contribuir a su eficacia para el tratamiento del dolor, ya que los impulsos del dolor se transmiten desde los nociceptores hasta la corteza cerebral por medio de rutas específicas a través de la medula espinal, el tallo cerebral y el tálamo.

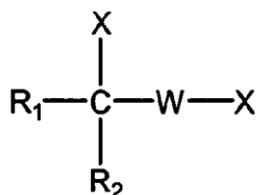
40 Los compuestos de carbamato de fenilalquilo sustituidos se han descrito en la patente de Estados Unidos Nº 3.265.728 de Bossinger, et al, (incorporada en este documento como referencia), como útiles en el tratamiento del sistema nervioso central, que tienen propiedades tranquilizantes, sedantes y de relajación muscular de la fórmula:



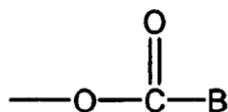
45 en la que R₁ es un carbamato o un carbamato de alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo; R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o hidroxialquilo que contiene de 1 a 2 átomos de carbono; R₃ es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 2 átomos de carbono; y X puede ser halógeno, metilo, metoxi, fenilo, nitro o amino.

Se ha descrito un método para inducir el alivio y la relajación muscular con carbamatos en la patente de

Estados Unidos N° 3.313.692 de Bossinger, *et al.* (incorporada en este documento por referencia) mediante la administración de un compuesto de la fórmula:

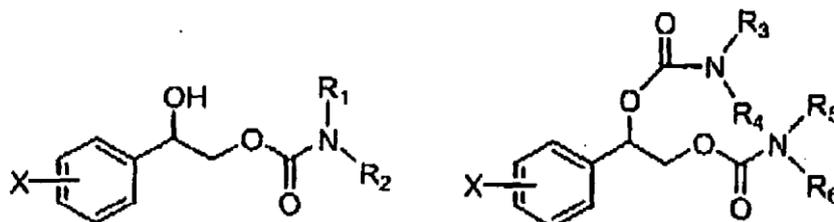


- 5 en la que W representa un radical alifático que contiene menos de 4 átomos de carbono, en la que R₁ representa un radical aromático, R₂ representa hidrógeno o un radical alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono, y X representa radicales de hidrógeno o hidroxilo o alcoxi y alquilo que contienen menos de 4 átomos de carbono o el radical:



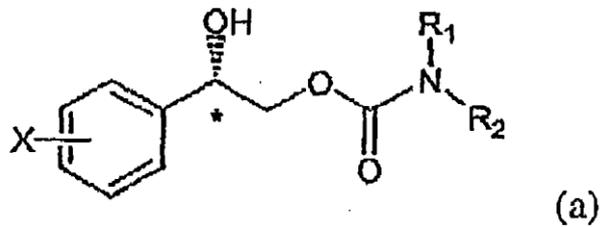
- 10 en la que B representa un radical de amina orgánica del grupo que consiste en radicales heterocíclico, ureido e hidrazino y el radical -N(R₃), en el que R₃ representa hidrógeno o un radical alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono.

- 15 Las formas ópticamente puras de monocarbamatos de 2-fenil-1,2-etanodiol sustituidos con halógeno y dicarbamatos también se han descrito en la patente de Estados Unidos N° 6.103.759 de Choi, *et al.* (incorporada en este documento como referencia), como eficaces para el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central incluyendo convulsiones, epilepsia, ictus y espasmos musculares; y también como útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente como anticonvulsivos, antiepilépticos y agentes neuroprotectores y relajantes musculares de acción central, de las fórmulas:



- 20 en las que un enantiómero predomina y las que el anillo de fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre flúor, cloro, bromo o yodo, y cada uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se selecciona entre hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados con uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, amino, nitro y ciano. Se describen formas enantioméricas puras y mezclas enantioméricas en las que uno de los enantiómeros predomina en la mezcla para los compuestos representados por las fórmulas anteriores;
- 25 preferiblemente uno de los enantiómeros predomina a una extensión de aproximadamente el 90% o mayor, y más preferiblemente, aproximadamente el 98% o mayor.

El documento WO-A-02/07822 describe un método para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático y el dolor asociado a cefalea en brotes y migraña en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un enantiómero de Fórmula (a)

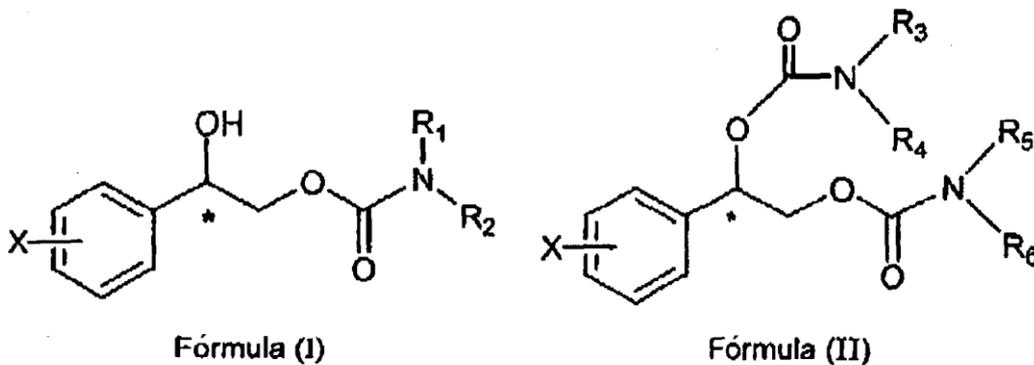


sustancialmente libre de otros enantiómeros o de una mezcla enantiomérica, en la que predomina una mezcla enantiomérica para la Fórmula (a), se administra a un sujeto que necesita del mismo.

5 Los compuestos de carbamato de 2-fenil-1,2-etanodiol sustituido con halógeno de Fórmula (I) o Fórmula (II) no se han descrito previamente como útiles para el tratamiento del dolor. Recientes estudios preclínicos han revelado propiedades farmacológicas previamente desconocidas que sugieren que un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) es útil en el tratamiento del dolor. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención enseñar un método para el uso de un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) en el tratamiento del dolor.

Sumario de la Invención

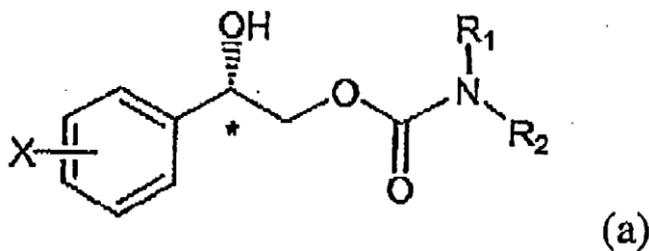
10 La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



en las que

15 el fenilo se sustituye en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor; con la condición de que el compuesto no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña.

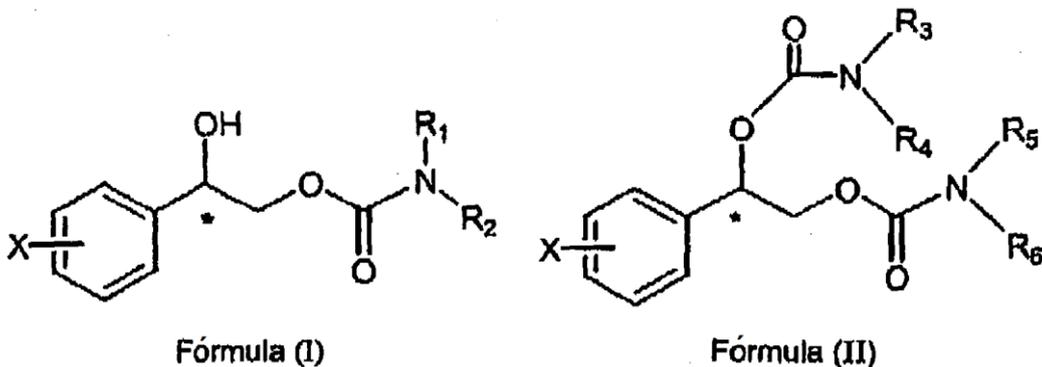
Las realizaciones de la invención incluyen usos de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II).

5 Las realizaciones de la invención incluyen un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) como se ha definido anteriormente para el tratamiento del dolor.

10 Las realizaciones de la invención incluyen el uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero seleccionado entre un grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II). Para las mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) a la extensión de aproximadamente el 90% o mayor. Más preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) a la extensión de aproximadamente el 98% o mayor.

Descripción Detallada de la Invención

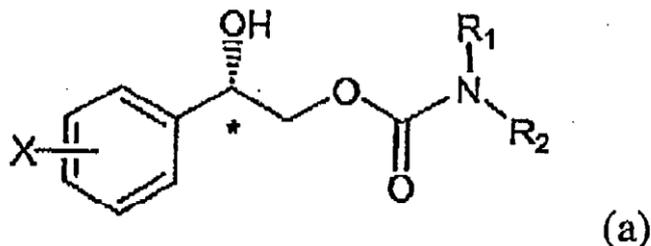
15 La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado entre la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



en las que

fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor; con la condición de que
 25 el compuesto no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña

30 La presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), en las que X es cloro; preferiblemente, X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

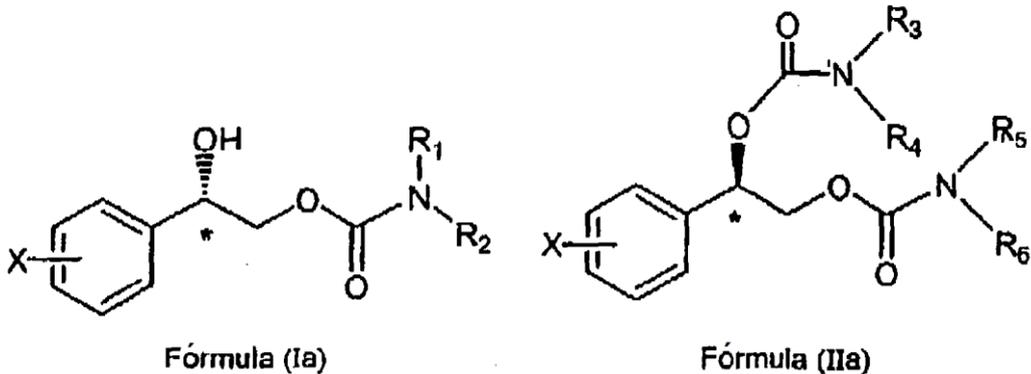
La presente invención también incluye el uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan preferiblemente entre hidrógeno.

5 Una realización de la presente invención incluye el uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), en las que X es cloro; preferiblemente, X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

10 La presente invención también incluye el uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan preferiblemente entre hidrógeno.

15 Para las mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II), a la extensión de aproximadamente 90% o mayor. Más preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) a la extensión de aproximadamente 98% o mayor.

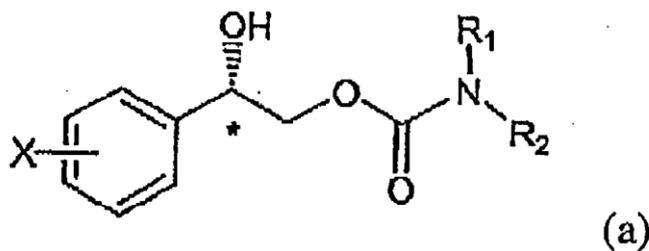
Una realización de la presente invención incluye el uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa):



20 en las que

fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor; con la condición de que el compuesto no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



30 en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña

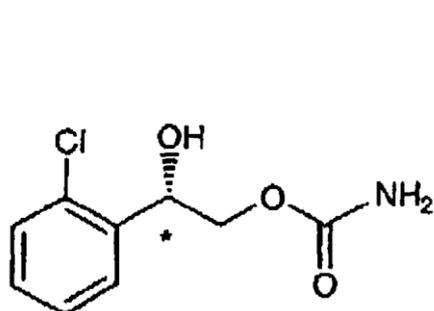
La presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la

Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa), en las que X es cloro; preferiblemente, X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

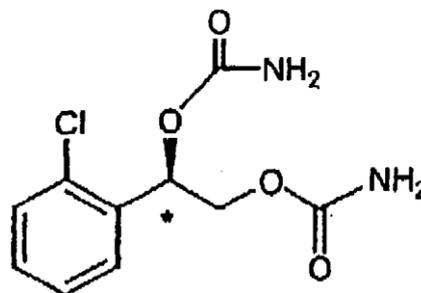
5 La presente invención también incluye el uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa), en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan preferiblemente entre hidrógeno.

10 Para las mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa), preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa), a la extensión de aproximadamente 90% o mayor. Más preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ia) y la Fórmula (IIa) a la extensión de aproximadamente 98% o mayor.

15 Una realización de la presente invención incluye el uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb) o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb):



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

20 Para las mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb), preferiblemente predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb) a la extensión de aproximadamente el 90% o mayor. Más preferiblemente, predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb) a la extensión de aproximadamente el 98% o mayor.

Pueden existir otras formas cristalinas de la presente invención, y como tales se pretenden incluir en la presente invención.

25 Es evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención están presentes como racematos, enantiómeros y mezclas enantioméricas de los mismos. Un enantiómero de carbamato seleccionado entre el grupo que consiste en Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) y Fórmula (IIb) contiene un átomo de carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el carbono alifático adyacente al anillo de fenilo (representado por el asterisco en las fórmulas estructurales).

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se ha descrito en la patente '782 de Bossinger (incorporada por referencia), la patente '692 de Bossinger (incorporada por referencia) y patente '759 de Choi (incorporada por referencia) como se ha hecho referencia previamente.

35 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esa molécula. Deberá entenderse que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden seleccionarse por un experto habitual en la materia para proporcionar los compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante las técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos en este documento.

40 La presente invención contempla el uso de los compuestos descritos para el tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesite. Los ejemplos de dolor incluyen, pero sin limitación, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor causado por lesión del tejido estructural, dolor causado por lesión del tejido suave o dolor causado por una enfermedad progresiva. El dolor mediado centralmente, mediado periféricamente, por lesión del tejido estructural, por lesión del tejido suave o el dolor relacionado con una enfermedad progresiva incluye dolor agudo o dolor crónico.

5 El dolor agudo incluye dolor causado por lesión aguda, traumatismo, enfermedad o cirugía (por ejemplo, cirugía torácica abierta (incluyendo cirugía a corazón abierto o coronaria)). El dolor agudo también incluye, y no está limitado a, dolor postoperatorio, dolor por cálculo renal, dolor de la vesícula biliar, dolor por cálculos biliares, dolor obstétrico, dolor reumatológico, dolor dental o dolor causado por lesiones relacionadas con la medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, esguinces y distensiones musculoesqueléticas, distensiones musculotendinosas, síndromes de dolor cervicobranquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea o endometriosis.

10 El dolor crónico incluye el dolor causado por un estado inflamatorio, osteoartritis, artritis reumatoide o como una secuela de una enfermedad, lesión o traumatismo agudo. El dolor crónico también incluye, y no está limitado a, dorsalgia superior o dorsalgia inferior (seleccionada de dorsalgia resultante de una enfermedad sistémica o primaria de la medula (seleccionada de radiculopatía)), dolor de huesos (seleccionado de dolor de huesos debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis óseas o a razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado con una lesión en la medula espinal, dolor torácico cardíaco, dolor torácico no cardíaco, dolor postictus central, dolor miofacial, dolor por cáncer, dolor por SIDA, dolor por células falciformes, dolor geriátrico o dolor causado por cefalea, migraña, neuralgia trigeminal, síndrome de la articulación temporomandibular, síndrome de fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, gota, fibrosis o síndromes de salida torácica.

20 Un ejemplo del uso de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) en una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II). El uso de la presente invención también incluye el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

25 Otro ejemplo del uso de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y Fórmula (II) o una composición farmacéutica de los mismos en combinación con uno o más agente útiles en el tratamiento del dolor.

30 Puede administrarse un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo, a través de cualquier vía de administración convencional que incluya, pero sin limitación, administración oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. Además, la administración directamente al sistema nervioso puede incluir, y no limitarse a, la administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, o por vías de administración intraespinal o periespinal por suministro mediante agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. Para los expertos en la materia será fácilmente evidente que cualquier dosis o frecuencia de administración que proporcione el efecto terapéutico descrito en este documento es adecuado para su uso en la presente invención.

35 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 25 mg/kg/dosis. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 10 mg/kg/dosis. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 5 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo contenido por unidad de dosificación (por ejemplo, comprimido, capsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadas y similar) como se describe en este documento puede ser de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7.000 mg/día para un sujeto, por ejemplo, que tiene un peso promedio de 70kg.

45 Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades de los sujetos (que incluyen factores asociados con el sujeto particular a tratar, que incluyen la edad del sujeto, el peso y la dieta, la concentración de la preparación, el avance de la patología y el modo y tiempo de administración) y el uso de un compuesto particular de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo.

50 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica y darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis hasta un nivel terapéutico apropiado. Puede emplearse el uso de la administración diaria o la dosificación post-periódica. Preferiblemente, para el tratamiento del dolor, se administra un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo por vía oral o por vía parenteral.

55 De acuerdo con los usos de la presente invención, un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo descrito en este documento puede administrarse por separado, en diferentes momentos, durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Ventajosamente, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o composiciones farmacéuticas del mismo puede administrarse en una dosis diaria individual o la dosificación diaria total puede administrarse mediante un suministro continuo o en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Por lo tanto la presente invención debe entenderse como que incluye todos estos métodos y regímenes de tratamiento continuo, simultáneo o alterno y el término “administración” debe interpretarse en consecuencia.

El término “sujeto” como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

5 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en este documento, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar.

10 Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). En la técnica se conocen bien vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

20 Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Segunda Edición, Revisada y Ampliada, volúmenes 1-3, editadas por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, Editados por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volúmenes 1-2, editadas por Lieberman et al; publicadas por Marcel Dekker, Inc.

25 Preferiblemente, una composición farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido, píldora, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gelatina, pastilla para chupar, gránulo, polvo, solución o suspensión parenteral estéril, pulverización líquida o en aerosol dosificado, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios para administración oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, por inhalación o insuflación. De manera alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes o puede adaptarse para proporcionar una preparación para la inyección intramuscular.

30 En la preparación de una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación sólida para la administración oral, tal como un comprimido, píldora, capsula, comprimido oblongo, capsula de gelatina, pastilla para chupar, gránulo o polvo (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación sincronizada y liberación prolongada), los vehículos y aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, emolientes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar, gelatina, con película o con recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales.

35 Para la preparación de una forma farmacéutica sólida, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico (por ejemplo, ingredientes convencionales para la formación de comprimidos tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y emolientes. Pueden añadirse edulcorantes y saporíferos a formas de dosificación sólidas masticables para mejorar el sabor agradable de la forma de dosificación oral. De manera adicional, pueden añadirse colorantes y recubrimientos o aplicarse a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o para propósitos estéticos. Estos vehículos se formulan con el compuesto activo farmacéutico para proporcionar una dosis precisa y apropiada del compuesto farmacéutico activo con un perfil de liberación terapéutico.

40 En la preparación de una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación líquida para la administración oral, tópica y parenteral, puede emplearse cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos habituales. Por tanto, para las formas de dosificación unitarias líquidas, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes de humectación farmacéuticamente aceptables, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes para el control del pH (es decir tampones), agentes osmóticos, agentes colorantes, saporíferos, fragancias, conservantes (es decir para controlar el crecimiento microbiano, etc.) y puede emplearse un vehículo líquido. No todos los componentes indicados anteriormente serán necesarios para cada forma de dosificación líquida. Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen, pero sin limitación, soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones con sabor de aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Ejemplo de experimento biológico

Las actividades de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II) para su uso en el tratamiento del dolor se evaluaron en el siguiente ejemplo experimental que pretende servir como ilustración y no como limitante de la invención.

5 *Modelo de Bennett (Lesión Constrictiva Crónica)*

El modelo de Bennett consiste en una ligadura holgada del nervio ciático en ratas (Bennett GJ y Xie YK, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, 1988, 33, 87-107). Aunque el perfil farmacológico del dolor espontáneo, postura protectora y alodinia (menor), es similar al dolor neuropático clínico, la ligadura crónica holgada del nervio ciático en el modelo de Bennett causa una hiperalgesia térmica mayor que la alodinia mecánica, debido a su mecanismo inflamatorio. La ligadura holgada causa la constricción/hinchamiento seguido de inflamación en el sitio de la ligadura, una afección más comúnmente asociada con diversos tipos de dolor. La respuesta conductual a la ligadura es una de la hiperalgesia. Por tanto, la antihiperalgesia reduce los signos crónicos de la hipersensibilidad del dolor. Por lo tanto, el modelo de Bennett se usa para evaluar el dolor antinociceptivo (Cui JG, Possible role of inflammatory mediators in táctiles hypersensitivity in rat models of mononeuropathy, Pain, 2000, 88 (3), 239-248; Lovell JA, Changes in Spinal Serotonin Turnover Mediate Age-Related Differences in the Behavioral Manifestations of Peripherals Nerve Injury, Pharmacol. Biochem. Behav., 200, 66 (4), 873-878; Yasuda T, the novel analgesic compound OT-7100 [5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)pyrazolo[1,5a]pyrimidine] attenuates mechanical nociceptive responses in animal models of acute and Peripherals neuropathic hyperalgesia, J. Pharmacol., 1999, 79 (1), 65-73; Toda K, Antinociceptive effects of neurotrophin in a rat modelo f painful Peripherals mononeurophaty, Life Sci., 1998, 62 (10), 913-921; Munglani R, Neuropeptide changes persist in spinal cord despite resolving hyperalgesia in a rat modelo f mononeurophaty, Brain Res., 1996, 743, 1 (2), 102-108).

Se evaluó un enantiómero de Formula (Ib) y de Formula (IIb) en el modelo de Bennett para su eficacia en estados del dolor a 3 dosis (10, 30 y 100 mg/kg, p.o., n=8 animales por tratamiento). El efecto antihiperalgésico se calculó a los 30, 60, y 90 minutos después de la administración oral.

Las ratas (180-220 g de peso corporal) se anestesiaron (pentobarbital de sodio, 40 mg/kg, ip) y se realizó una incisión en el nivel medio del muslo para exponer el nervio ciático izquierdo común. Se realizaron cuatro ligaduras holgadas separadas por 1mm alrededor del nervio ciático. Después se suturó la herida. Las ratas recibieron una inyección i.m. de 50.000 UI de Penicilina y las dejó recuperarse después de este procedimiento. Al menos una semana después de la cirugía, cuando se estableció por completo el estado crónico, se sometió consecutivamente a las ratas a una estimulación térmica tanto de las patas traseras lesionadas como de las lesionadas. El aparato (UgoBasil, Referencia: 7371) consiste en 6 cajas individuales Plexiglas (17x13x13cm) colocadas sobre un piso de vidrio elevado. La rata se colocó en la caja y se la permitió habituarse durante 10 minutos. Después se enfocó una fuente de radiación infrarroja móvil (ajuste 20) bajo las patas traseras no lesionadas y lesionadas y se registraron automáticamente en segundos las latencias de retracción de las patas. El ensayo se realizó de manera enmascarada. La latencia incrementada en los animales tratados en comparación con los animales de control (los que recibieron solamente vehículo) se expreso como % de eficacia del fármaco. Los datos se analizaron comparando el grupo de lesión tratado con controles usando un ensayo t de Student para muestras no relacionadas.

Los resultados indicados en la Tabla 1 demuestran que los enantiómeros de Formula (Ib) y de Formula (IIb) tienen un efecto anti-hiperalgésico contra una exposición a estimulación térmica (**representa un valor p < 0,01, en el que el cambio de % indica la eficacia de un enantiómero de Formula (Ib) y de Formula (IIb) con relación al control de vehículo).

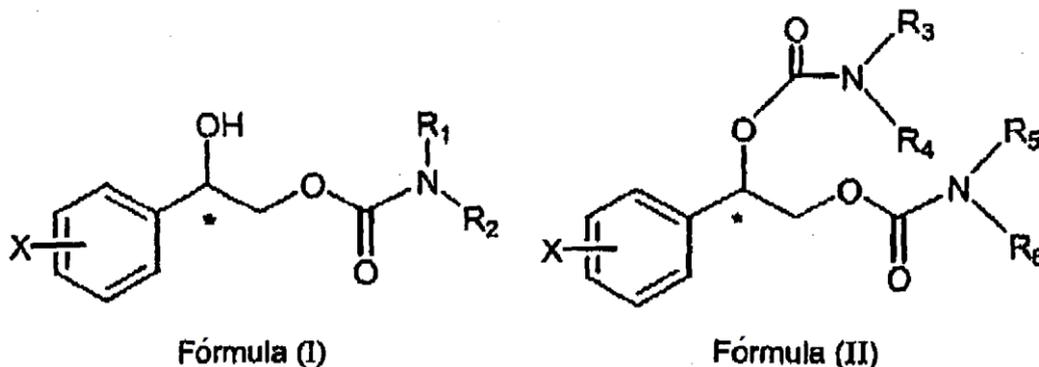
Tabla 1

Eficacia anti-hiperalgésica (%efectivo)

Dosis (mg/kg)	30min		60min		90min	
	(Ib)	(IIb)	(Ib)	(IIb)	(Ib)	(IIb)
10	---	---	79	121	53	50
30	59	61	109	318**	107	182**
300	43	48	314**	198**	151	69

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



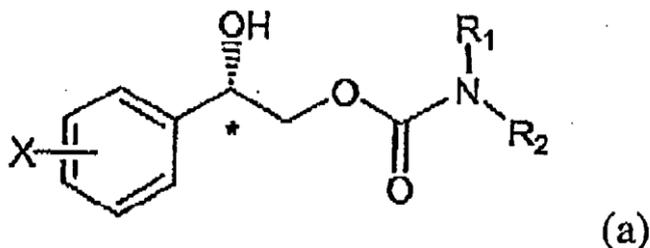
en las que

5 fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano);

10 en un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor;

con la condición de que el compuesto no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



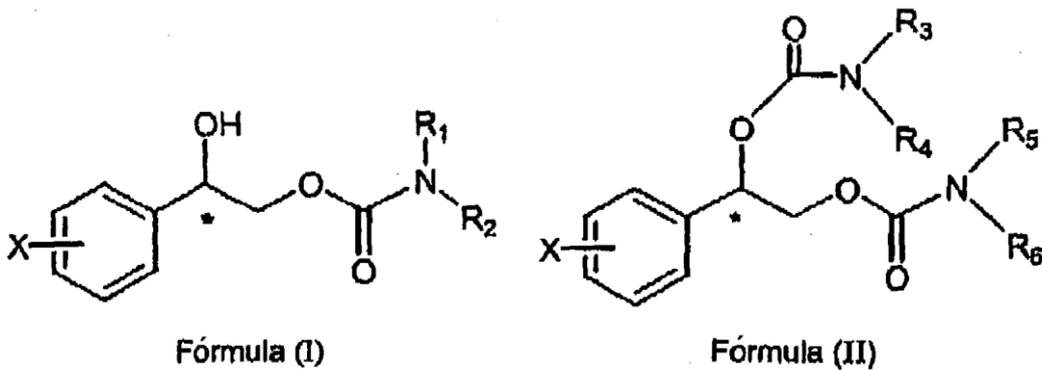
15 en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que X es cloro.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan entre hidrógeno.

20 5. Uso de un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II)



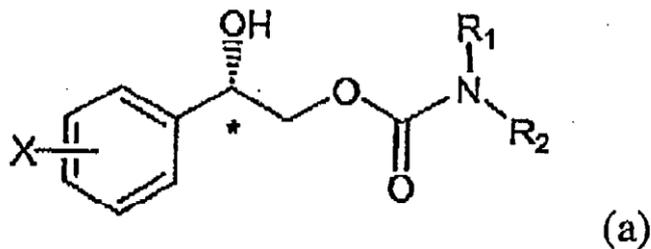
en las que

fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; en el que alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, nitro y ciano);

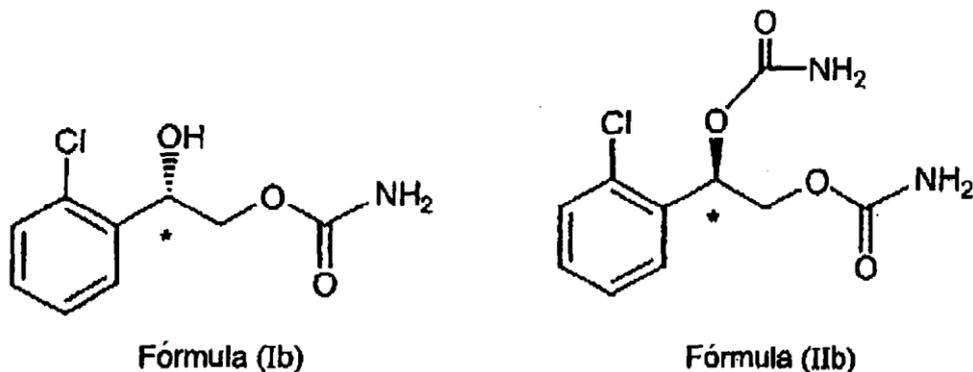
en un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor;

- 10 con la condición de que el enantiómero no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



en la que X, R_1 y R_2 tienen el mismo significado que anteriormente, para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña.

- 15 6. El uso de la reivindicación 5, en el que el enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) es un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



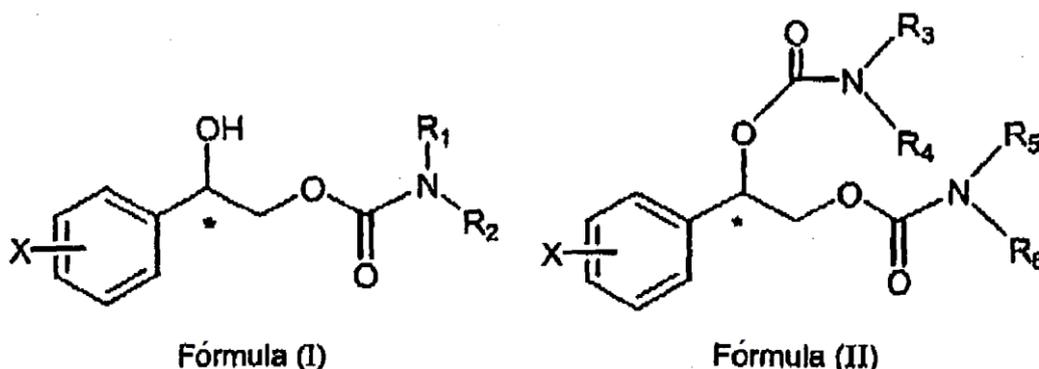
7. El uso de la reivindicación 6, en el que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb) a la extensión de aproximadamente el 90% o mayor.

8. El uso de la reivindicación 6, en el que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (Ib) y la Fórmula (IIb) a la extensión de aproximadamente el 98% o mayor.

5 9. El uso según las reivindicaciones 1 ó 5, en el que el dolor se selecciona entre dolor agudo o dolor crónico.

10. El uso según las reivindicaciones 1 ó 5, en el que la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis.

11. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II):

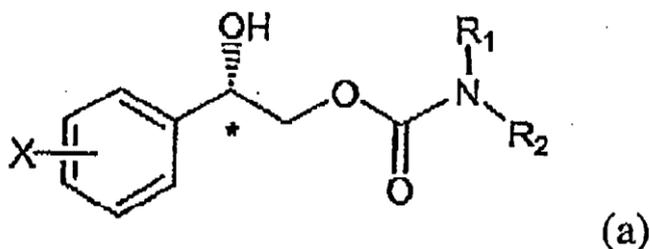


10 en las que

fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

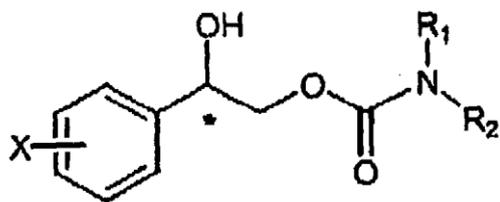
15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano); para el tratamiento del dolor;

con la condición de que el compuesto no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),

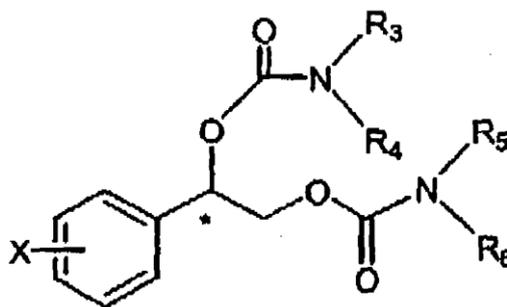


20 en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña.

12. Un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero seleccionado entre el grupo que consiste en la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



Fórmula (I)



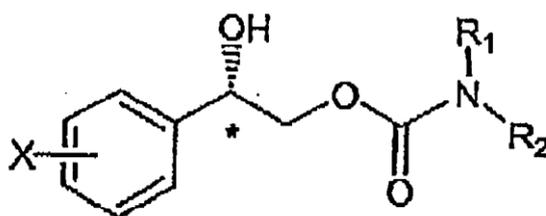
Fórmula (II)

en las que

fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y

5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano); para el tratamiento del dolor;

10 con la condición de que el enantiómero no incluya un enantiómero de Fórmula (a) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero de Fórmula (a),



(a)

en la que X, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que anteriormente, para su uso en la prevención o tratamiento del dolor neuropático y el dolor asociado con cefalea en brotes y migraña.