



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 345**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

C07C 309/25 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06701218 .7**

96 Fecha de presentación : **26.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1848709**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Nueva forma salina de un agonista de dopamina.**

30 Prioridad: **07.02.2005 GB 0502509**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2011

73 Titular/es: **PFIZER LIMITED**
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, ES

72 Inventor/es: **Green, Stuart Peter;**
Lazzari, Olivier Alain;
Miller, Duncan Charles y
Salingue, Fabrice Henri

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

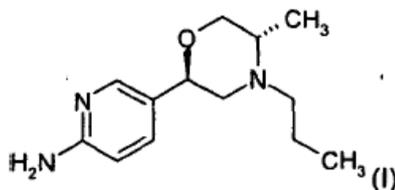
ES 2 364 345 T3

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

Nueva forma salina de un agonista de dopamina

Esta invención se refiere a una forma forma salina del agonista de dopamina 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (I):



- 5 Más en concreto, esta invención se refiere al di-(1*S*)-canforsulfonato (di-*S*-camsilato) de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y a procedimientos para su preparación, a intermedios utilizados en la preparación de composiciones que lo contienen, y a los usos de esta sal.

- 10 Según la memoria descriptiva de la solicitud de patente internacional WO 2004/052372, se ha demostrado que el compuesto de fórmula (I) es un agonista D3 selectivo, útil para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual, por ejemplo la disfunción sexual femenina (DSF), en particular el trastorno de excitación sexual femenino (TESF) y la disfunción sexual masculina, en particular la disfunción eréctil masculina (DEM). La disfunción sexual masculina, tal como se refiere en la presente, pretende incluir trastornos eyaculatorios, tales como la eyaculación precoz, la anorgasmia (incapacidad para lograr el orgasmo), o trastornos del deseo, tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés por el sexo). La disfunción sexual femenina, tal como se refiere en la presente, pretende incluir el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Este compuesto también es útil para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos.

- 20 La forma de base libre del compuesto 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina tiene un bajo punto de fusión y también es delicuescente. Estas propiedades hacen que el compuesto sea una elección no deseable para su inclusión en una formulación farmacéutica.

De manera notable, se ha descubierto que el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato tiene la ventaja de poseer las propiedades requeridas para permitir que sea formulado como un producto farmacéutico. Concretamente, no es delicuescente, tiene un punto de fusión alto, no es higroscópico y tiene forma cristalina.

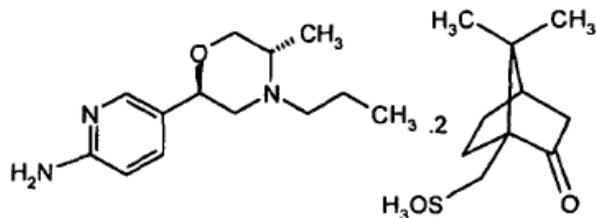
- 25 Además, el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato posee las siguientes propiedades ventajosas adicionales que hacen que se todavía más adecuado para utilizar con las condiciones empleadas en la fabricación a escala comercial de un producto de fármaco farmacéutico, concretamente:

- 30 no se deshidrata después de 3,5 horas bajo condiciones de humedad relativa (HR) del 0% a 30 °C. Generalmente, se esperaría que un hidrato farmacéutico se deshidrate a las pocas horas de exposición a HR al 0%. Además, tras calentar una muestra de di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato en un flujo de RH al 0%, se observó el acontecimiento de deshidratación a 85 °C. Esta es una temperatura mucho mayor que la que normalmente se esperaría para una sal hidratada. Esta estabilidad cinética resulta deseable para permitir que el compuesto se triture de manera satisfactoria antes de la formulación.

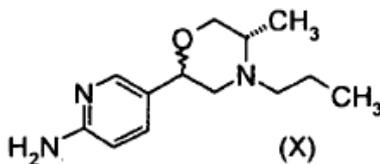
- 35 Muchos hidratos no son estables en las severas condiciones de secado al vacío requeridas para el aislamiento de un producto de fármaco farmacéutico. Sin embargo, el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato será estable en dicho procedimiento puesto que, tras su exposición a una presión parcial reducida a 40 °C, el hidrato permanece hasta 10 mbar.

La presente invención comprende las siguientes realizaciones:

- 40 a) di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina:



- b) El compuesto según a) en forma de un monohidrato.
- c) El compuesto según b) que tiene picos principales característicos en su patrón de difracción de polvo de rayos X de 6,3, 12,7, 15,1, 16,3 y 25,6 grados 2θ .
- d) El compuesto según a), b) o c) que tiene un exceso enantiomérico de al menos 80%.
- 5 e) El compuesto según d) que tiene un exceso enantiomérico de al menos 95%.
- f) Una composición farmacéutica que comprende di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- g) Una composición farmacéutica según f), en la que el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina está en forma de un monohidrato.
- 10 h) Un procedimiento para la preparación de di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X):



con ácido (1S)-10-canforsulfónico en un disolvente adecuado.

- i) Un procedimiento según h) en el que el disolvente es acetona/agua.
- 15 j) Un procedimiento según i) en el que la cantidad de agua utilizada está en el intervalo de 0,7 l a 1 l de agua por kg de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina.
- k) Un procedimiento según i) en el que la cantidad de agua utilizada está en el intervalo de 0,8 l a 0,9 l de agua por kg de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina.

20 El compuesto de la invención puede existir, dependiendo de las condiciones atmosféricas (temperatura y humedad), en forma no solvatada y solvatada. El término "solvato" se emplea en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Por consiguiente, la presente invención comprende además los solvatos farmacéuticamente aceptables del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato.

25 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, de canal o hidratos coordinados de ion metálico (véase, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, por K.R. Morris (ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí debido a moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales del látice en donde están contiguas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados de ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

30 Cuando el disolvente o el agua está unido con fuerza, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido de forma débil, como ocurre en los compuestos higroscópicos y los solvatos de canal, el contenido en agua/disolvente dependerá de las

condiciones de humedad y de secado. En estos casos, la norma será la no estequiometría.

En el alcance de la invención se incluyen también los complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos), en los que el fármaco y al menos otro compuesto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen los clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedante) y los cocristales. Estos últimos se definen generalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización a partir de los disolventes, o mediante trituración física de los componentes entre sí (véase Chem. Commun., 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M.J. Zaworotko (2004)). Para un informe general de complejos de múltiples componentes, véase J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288, por Halebian (agosto 1975).

La invención también incluye todos los hábitos cristalinos y polimorfos del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilpíridin-2-il]píridin-2-amina y del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilpíridin-2-il]píridin-2-amina monohidrato.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilpíridin-2-il]píridin-2-amina y su monohidrato, en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en el compuesto de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este objetivo en vista de su facilidad de incorporación y de los medios disponibles para su detección.

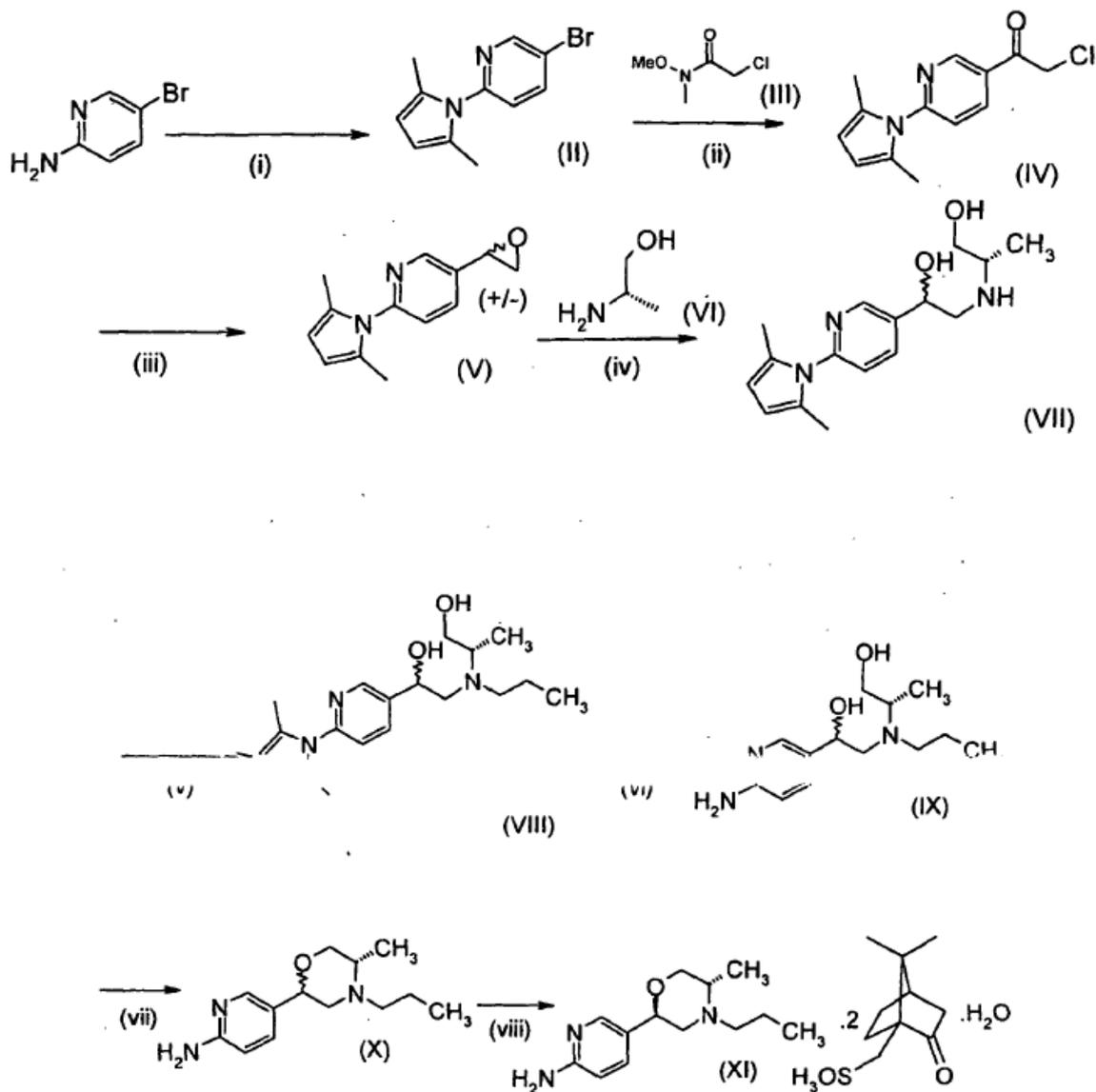
La sustitución por isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o unos menores requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en ciertas circunstancias.

La sustitución por isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para estudiar la ocupación de receptores del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilpíridin-2-il]píridin-2-amina pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procedimientos análogos a los descritos en la parte experimental adjunta, utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los disolventes farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, o d_6 -DMSO.

El di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilpíridin-2-il]píridin-2-amina monohidrato puede prepararse según el siguiente esquema. Los expertos en la técnica pueden conocer otros procedimientos sintéticos que pueden ser igualmente practicables.



Esquema 1

Se deja reaccionar la 2-amino-5-bromopiridina con (i) 2,5-hexandiona y ácido *p*-toluensulfónico, bajo condiciones de Dean-Stark en un disolvente adecuado (tal como heptano) para producir una bromopiridina protegida (II). La bromopiridina (II) entonces se trata con (ii) *n*-butil-litio en un disolvente adecuado (tal como *tert*-butil metil éter) a temperatura reducida. Entonces se añade una disolución de amida (III) para producir una clorocetona (IV). Esta cetona entonces se convierte en un epóxido (V) mediante (iii) una reducción con un agente reductor adecuado (tal como borohidruro de sodio), en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano), seguido de un tratamiento con una base adecuada (tal como hidróxido de sodio). El epóxido (V) se somete a (iv) un ataque nucleofílico con (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol (VI) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a temperatura elevada para producir una amina (VII).

La amina (VII) entonces se convierte en el compuesto (VIII) mediante (v) alquilación reductora con propionaldehído en presencia de un agente reductor adecuado (tal como triacetoxiborohidruro de sodio). El compuesto (VIII) se convierte en el compuesto (IX) mediante (vi) una desprotección con hidroxilamina en un disolvente adecuado (tal como etanol) a temperatura elevada. El compuesto (X) se genera mediante (vii) una ciclación del compuesto (IX) bajo condiciones ácidas. Por último, se genera el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato (XI) mediante (viii) una reacción del compuesto (X) con ácido (1*S*)-10-canforsulfónico en un disolvente adecuado (tal como acetona/agua), seguido de la cristalización de la sal.

El di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos

farmacéuticamente aceptables tienen utilidad como agonistas D3 selectivos en el tratamiento de estados de enfermedad.

5 Por consiguiente, en una primera realización adicional, la presente invención proporciona el uso del di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables en medicina.

El di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser particularmente adecuados para tratar la disfunción sexual femenina, la disfunción eréctil masculina, el dolor, la neurodegeneración, la depresión y los trastornos psiquiátricos.

10 Por consiguiente, en una segunda realización adicional, la presente invención proporciona el uso del di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual; los trastornos adecuados incluyen la disfunción sexual femenina (DSF), en particular el trastorno de excitación sexual femenino (TESF) y la disfunción sexual masculina, en particular la disfunción eréctil masculina (DEM). La disfunción sexual masculina, tal como se refiere en la presente, pretende incluir trastornos eyaculatorios, en particular la eyaculación precoz, la anorgasmia (incapacidad para lograr el orgasmo), o trastornos del deseo, tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH, falta de interés por el sexo). La disfunción sexual femenina, tal como se refiere en la presente, pretende incluir el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual.

20 En una tercera realización adicional, la presente invención proporciona el uso del di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina.

25 En una cuarta realización adicional, la presente invención proporciona el uso del di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina, en particular el trastorno de excitación sexual femenina y el trastorno del deseo sexual hipoactivo.

La sal de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento del dolor, en particular, pero sin limitarse al dolor nociceptivo crónico.

30 El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para alertar del peligro procedente de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias, y es activado por estímulos nocivos a través de mecanismos transductores periféricos (para un informe, véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y, de modo característico, son axones de pequeño diámetro con unas velocidades de conducción bajas. Los nociceptores codifican la intensidad, la duración y la calidad de los estímulos nocivos y, en virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran sobre fibras nerviosas nociceptoras, de las cuales existen dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por las entradas de los nociceptores se transfiere, después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, directamente o a través de núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y después hacia la corteza, en donde se genera la sensación de dolor.

40 El dolor puede clasificarse en general como agudo o crónico. El dolor agudo aparece de repente y tiene una vida corta (normalmente de doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica, tal como una lesión específica, y a menudo es agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede aparecer después de lesiones específicas producidas por cirugía, técnicas odontológicas, un esguince o una torcedura. El dolor agudo en general no produce una respuesta psicológica persistente. Por contraste, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, generalmente persiste durante más de tres meses, y conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), el síndrome del túnel carpiano, el dolor de espalda, el dolor de cabeza, el dolor del cáncer, el dolor artrítico y el dolor postquirúrgico crónico.

50 Cuando se producen lesiones sustanciales en un tejido corporal, por una enfermedad o por un traumatismo, las características de la activación de los nociceptores se alteran y se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación aumentada del dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles, para estimular comportamientos protectores que pueden permitir que los procesos de reparación se realicen mejor. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviese a su estado normal después de que la lesión se cure. Sin embargo, en

muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura bastante más tiempo que el proceso de curación y a menudo es debida a lesiones del sistema nervioso. Estas lesiones a menudo conducen a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con la mala adaptación y la actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

5 El dolor clínico está presente cuando dentro de los síntomas del paciente figuran molestias y una sensibilidad anómala. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Estos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, quemante o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia; Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y
10 crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por tanto, el dolor también puede dividirse en una serie de diferentes subtipos según diferentes patofisiologías, incluyen dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo es inducido por lesiones tisulares o por estímulos intensos con un potencial para causar lesiones. Los aferentes del dolor son activados por la transducción de los estímulos por los nociceptores en el sitio
15 de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Esto entonces se transmite hacia arriba por los tractos espinales hasta el cerebro, en donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten con rapidez y son responsables de las sensaciones de dolor agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a un velocidad más lenta y expresan un dolor sordo o pesado. El dolor
20 nociceptivo agudo moderado a grave es una característica destacada del dolor procedente de un traumatismo del sistema nervioso central, esguinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser un dolor crónico, tal como dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral), o dolor asociado con la
25 terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome del dolor postquirúrgico crónico o síndrome postradiación). El dolor del cáncer también puede producirse en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda también puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede solucionarse de manera natural pero en algunos
30 pacientes, en los que dura más de 12 semanas, se transforma en un trastorno crónico que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define en la actualidad como un dolor iniciado o provocado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso puede ser provocado por un traumatismo y una enfermedad y, por tanto, la expresión "dolor neuropático" incluye muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se
35 limitan a neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía del VIH, dolor de la extremidad fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor tras ictus central, y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico puesto que no desempeña ningún papel protector. A menudo está presente mucho después de que la
40 causa original se haya disipado, y habitualmente dura durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, puesto que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo, y el dolor evocado anómalo o paroxísmico, tal como hiperalgesia (mayor
45 sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones tisulares o a la presencia de sustancias extrañas, que produce un hinchamiento y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es uno de los trastornos inflamatorios crónicos más comunes en los países desarrollados, y la artritis reumatoide es
50 una causa habitual de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores genéticos y microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad de las articulaciones degenerativa, la mayoría de los cuales son mayores de 60 años, y se espera que aumenten hasta 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, haciendo que sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, Ann. Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan
55 atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física, y se sabe que el causa principal de discapacidad en la tercera edad. La espondilitis anquilosante también es

una enfermedad reumática que produce artritis de la columna y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de toda la vida, a una enfermedad crónica grave que ataca a la columna, las articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

5 Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad del intestino inflamatoria (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) que aparecen habitualmente que producen dolor incluyen el trastorno del intestino funcional (FBD) y la enfermedad del intestino inflamatoria (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia gama de estados de enfermedad que, en la actualidad, sólo se controlan de forma moderada, y que incluyen, con respecto al FBD, el reflujo gastroesofágico, la dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y el síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a la IBD, la enfermedad de Crohn, la ileitis y la colitis ulcerosa, todos los cuales producen normalmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, la cistitis y la pancreatitis, y el dolor pélvico.

15 Debe advertirse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, por tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo el dolor de espalda y el dolor del cáncer tienen componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- el dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenolisis, polimiositis y piomiositis;

20 - dolor de corazón y vascular, incluyendo dolor provocado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleroderma e isquemia de músculos esqueléticos;

- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional, cefalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y

25 - dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca quemante y dolor miofascial temporomandibular.

Por consiguiente, en una quinta realización preferida adicional, la presente invención también puede proporcionar el uso del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor. Además, la presente invención también puede proporcionar el uso del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor nociceptivo crónico.

En una sexta realización preferida adicional, la presente invención también puede proporcionar el uso del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y sus polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar trastornos neuropsiquiátricos o trastornos neurodegenerativos; los trastornos adecuados pueden incluir hipertensión, neurodegeneración, trastornos psiquiátricos, depresión (por ejemplo, depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con Parkinson, depresión tras un infarto de miocardio, depresión sintomática subsindromal, depresión en mujeres infértiles, depresión mayor, depresión inducida por abusos infantiles, depresión postparto y síndrome del anciano gruñón), trastornos depresivos mayores recurrentes o de un único episodio, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar temprano o retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, irritabilidad o agitación psicomotora, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de la conducta; trastorno del comportamiento disruptivo; tricotilomanía, cleptomanía, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); perturbaciones del comportamiento asociados con retraso mental, trastorno autista; trastorno de la personalidad límite; trastornos de la personalidad por evitación; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; inestabilidad emocional, llanto patológico; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoaffectivos, trastornos de delirio, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos del estado emocional psicóticos, tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado emocional asociados con trastornos psicóticos, tales como manía aguda y

depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos del estado emocional asociados con esquizofrenia; trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad; trastornos del movimiento, tales como aquinesias, disquinesias, incluyen disquinesias paroxísmicas familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome rígido acinético; trastornos del movimiento extrapiramidales, tales como trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonia aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, y temblor postural inducido por medicación; dependencias y adicciones químicas (por ejemplo, dependencias o adicciones al alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina o fenobarbital) y adicciones del comportamiento, tales como adicción al juego; y trastornos oculares, tales como glaucoma y retinopatía isquémica; síndrome de la pierna inquietas, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, ictus, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, delirio, demencia, disminución cognitiva relacionada con la edad (ARCD), y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular, demencias de origen vascular y degenerativo mixtas, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, demencia tras múltiples infartos, demencia alcohólica u otras demencias relacionadas con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismos cerebrales, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia relacionada con VIH o SIDA, enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpos de Lewy difusos, demencias frontotemporales con parkinsonismo (FTDP), traumatismo cefálico, lesión de la médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, disquinesia asociada con una terapia de agonistas de dopamina, retraso mental, trastornos del aprendizaje, incluyendo trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita; disminución cognitiva relacionada con la edad, trastornos amnésicos, parkinsonismo inducido por neurolépticos, disquinesias tardías, y trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos; síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasoespasmo (en particular en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal (que implican cambios en la motilidad y la secreción), cefalea en racimos, migraña, dolor, hemicrania paroxísmica crónica, dolor de cabeza (asociado con trastornos vasculares), trastorno del sueño (cataplexia) y choque.

En otra realización, la presente invención incluye además los usos indicados anteriormente, en los que el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina está en forma de un monohidrato.

La actividad del receptor D3 de dopamina puede determinarse utilizando los procedimientos divulgados en el documento WO 2004/052372, que se incorpora en la presente por referencia. Utilizando este ensayo, el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato tiene una potencia funcional en el receptor D3, expresada como CE50, de 21 nM, y una selectividad en 476 veces para D3 frente a D2. La selectividad se calcula como el valor de CE50 de D2 dividido entre el valor de CE50 de D3.

Los ensayos adecuados para determinar la utilidad de los compuestos de la invención en diversos trastornos de dolor se describen a continuación.

Dolor neuropático

La actividad de un compuesto para el tratamiento del dolor neuropático puede medirse según el siguiente protocolo de ensayo.

Animales: ratas Sprague-Dawley macho se alojan en grupos. Todos los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 07h 00min) con alimento y agua sin límite. Todos los experimentos fueron realizados por un observador ciego a los tratamientos y según the Home Office Animals (Scientific Procedures) Act, 1986.

Modelo de rata de lesión de constricción crónica (LCC) del dolor neuropático

Se realizó una LCC del nervio ciático como ha sido descrito previamente por Bennett y Xie (Bennett G.J., Xie Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain:33:87-107, 1988). Los animales se anestesiaron con una mezcla de isoflurano al 2%/O₂. El muslo trasero derecho se afeitó y se pasó sobre él un algodón con yodo al 1%. Los animales entonces se trasladaron a una manta homeotérmica durante la duración del procedimiento y la anestesia se mantuvo durante la cirugía a través de un cono nasal. La piel se cortó a lo largo de la línea del hueso del muslo. El nervio ciático común se expuso en la mitad del muslo mediante una disección cortante a través del biceps femoral. Aproximadamente 7 mm del nervio se liberó próximo a

la trifurcación ciática insertando un fórceps bajo el nervio y levantando con cuidado el nervio hacia fuera del muslo. Se introdujo una sutura bajo el nervio utilizando un fórceps y se ató con un nudo simple hasta que se notó una ligera resistencia y después se hizo un nudo doble. El procedimiento se repitió hasta atar 4 ligaduras (seda 4-0) sin tirar con fuerza alrededor del nervio con un espaciamiento de aproximadamente 1 mm. La incisión se cerró en capas y la herida se trató con antibióticos tópicos.

Neuropatía diabética inducida por estreptozocina (STZ) en ratas

La diabetes se indujo mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozocina (50 mg/kg) recién disuelta en disolución salina estéril al 0,9%. La inyección de estreptozocina induce una alodinia mecánica reproducible en 3 semanas, que dura durante al menos 7 semanas (Chen S.R. y Pan H.L., Hypersensitivity of Spinothalamic Tract Neurons Associated With Diabetic Neuropathic Pain in Rats, J. Neurophysiol., 87: 2726-2733, 2002).

Evaluación de la alodinia estática y dinámica

Alodinia estática

Los animales se habituaron a jaulas de ensayo con fondo de alambre antes de la evaluación de la alodinia. La alodinia estática se evaluó mediante la aplicación de pelos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, Illinois, EEUU) en orden ascendente de fuerza (0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 gramos) a la superficie plantar de las patas traseras. Cada pelo de von Frey se aplicó a la pata durante un máximo de 6 sg, o hasta que se produjo una respuesta de retirada. Tras establecer una respuesta de retirada a un pelo de von Frey, la pata se vuelve a ensayar, comenzando con el filamento inferior al que produjo una retirada, y posteriormente con el resto de los filamentos en una secuencia de fuerza descendente hasta que no se produjo retirada. La fuerza mayor de 26 g levanta la pata, además de producir una respuesta, y por tanto representa el punto de corte. Se ensayaron ambas patas traseras de cada animal de esta manera. Se registró la cantidad menor de fuerza requerida para producir una respuesta como el umbral de retirada de la pata (URT) en gramos. Se define que la alodinia estática está presente si los animales responden a un estímulo de 4 g o menor, que es inocuo en ratas sin tratar (Field M.J., Bramwell S., Hughes J., Singh L., Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones?, Pain, 1999;83:303-311).

Alodinia dinámica

La alodinia dinámica se evaluó frotando con cuidado la superficie plantar de la pata trasera con una bola de algodón. Para evitar registrar una actividad motora general se tuvo cuidado en realizar este procedimiento en ratas totalmente habituadas que no estaban activas. Se tomaron al menos dos mediciones en cada momento, cuya media representa la latencia de la retirada de la pata (LRP). Si no se muestra reacción en 15 sg se termina el procedimiento y los animales se asignan este momento de retirada. Una respuesta de retirada de la pata a menudo viene acompañada de un estrechamiento o lamido repetido de la pata. Se consideró que la alodinia dinámica estaba presente si los animales respondían al estímulo del algodón en 8 sg tras comenzar el frotamiento (Field et al., 1999).

Dolor nociceptivo

La actividad de un compuesto para el tratamiento del dolor nociceptivo puede medirse según los siguientes protocolos de ensayo.

Placa caliente

Procedimiento experimental: ratas Sprague-Dawley macho se colocaron sobre una placa caliente (Ugo Basile, Italia) mantenida a 55 ± 5 °C. Se mide el tiempo entre la colocación del animal sobre la placa caliente y la aparición de lamido de la pata delantera o trasera, de agitación o de saltos hacia fuera de la superficie. Se realizan las mediciones de la línea de base y los animales se reevalúan tras la administración del fármaco. El tiempo de corte para las latencias de la placa caliente se ajusta a 20 segundos para evitar daños en los tejidos.

Ovariohisterectomía (OVX)

Procedimiento experimental: ratas Sprague-Dawley hembra se colocaron en una cámara anestésica y se anestesiaron con una mezcla de isoflurano al 2%/O₂. Durante la cirugía, la anestesia se mantuvo mediante un cono nasal. La OVX se realiza mediante una incisión en la línea media (2 cm de longitud) en la línea alba, mientras el animal se mantiene en un manto térmico. Los ligamentos ováricos y el cérvix se ligan con seda 5-0 utilizando una técnica de grapa única. Entonces se retiran los ovarios y el útero. La pared abdominal se cierra utilizando 4 suturas interrumpidas sencillas, y la piel se cierra utilizando 4 grapas para heridas. Inmediatamente después de la cirugía, los animales se colocan en cámaras de plexiglás individuales. Cuando el animal se ha recuperado del anestésico,

se registran las posturas del cuerpo abdominales en intervalos de 30 min en diversos momentos. Las posturas puntuadas fueron la posición jorobada, la contracción del músculo del abdomen asociada con movimientos hacia el interior de la pata trasera, el estiramiento del cuerpo y el aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo. Cada uno de estos comportamientos se puntúa como una postura.

5 Brennan

Procedimiento experimental: ratas Sprague-Dawley macho se colocaron en una cámara anestésica y se anestesiaron con una mezcla de isoflurano al 2%/O₂. Durante la cirugía, la anestesia se mantuvo mediante un cono nasal. Se limpia el aspecto plantar de la pata trasera derecha con etanol al 50%. Se realiza una incisión longitudinal larga de 1 cm con una cuchilla nº 11 a través de la piel y fascia del aspecto plantar de la pata, comenzando a 0,5 cm desde el extremo proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos. El músculo plantar se eleva utilizando un fórceps y se hace una incisión longitudinal, permaneciendo intactos el origen y la inserción del músculo. Después de realizar una hemostasis mediante una ligera presión, la piel se cierra con dos suturas sencillas de seda trenzada.

Modelo de OA inducida por monoyodoacetato (MIA)

15 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas (SD, Japan SLC o Charles River Japan) con pentobarbital. El sitio de la inyección se afeita y se limpia con etanol al 70%. Se inyectan 25 µl de disolución MIA o de disolución salina en la articulación de la rodilla derecha utilizando una aguja 29G. A los 7, 14, 19 y 20 días después de la inyección de MIA, se entrena a las ratas para medir el soporte del peso (SP) sin sus cargas. Veintinueve días después de la inyección de MIA se mide el SP sobre dos de cada pata trasera, y el déficit en SP se calcula como en 10.2. Se define el valor del déficit en SP como "prevalor". Se organizan los grupos experimentales de manera uniforme considerando su prevalor y su preprevalor. Después de la administración del compuesto de ensayo o del vehículo, se mide el SP sobre dos de cada pata trasera.

Modelo de dolor del cáncer

25 Estos experimentos emplean ratones C3H/HeN macho adultos (Nihon SLC, Shizuoka, Japón). Los ratones se alojaron según las líneas directrices del National Institute of Health, en un vivero mantenido a 22 °C con un ciclo de luz-oscuridad alternante de 12 horas, y se les administró alimento y agua sin límite. El protocolo de inyección de sarcoma utilizado se ha descrito. Después de la inducción de una anestesia general con una inhalación de isoflurano (al 2%) se realizó una incisión superficial en la piel sobre la rótula, utilizando unas tijeras Mora. Entonces se cortó el ligamento rotular, exponiendo los condilos del fémur distal. Se insertó una aguja de calibre 30 al nivel de la escotadura intercondilar y hacia el canal medular para crear una vía central inicial. Tras realizar la vía central inicial se utilizó una aguja de calibre 29 para realizar la vía final hacia el interior del hueso. Entonces se realizó una depresión de 0,5 mm utilizando una fresa semirredonda en una empuñadura de alta velocidad dental neumática, para actuar como retención mecánica para el tapón de resina dental. Después se inyectaron 20 µl de medio esencial mínimo-α (Sigma; inyección de simulación) o 20 µl de medio que contenía 1 x 10⁵ células de sarcoma osteolítico 2472 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland; inyección de sarcoma) utilizando una aguja de calibre 29 y una jeringa de 0,25 cc. Para evitar la salida de células hacia fuera del hueso, el sitio de inyección se cerró con resina dental, seguido de una irrigación copiosa con agua filtrada. La herida se cerró utilizando grapas para heridas automáticas (Becton Dickinson, San José, California). Las grapas para heridas se retiraron en el día 5 para evitar la interferencia con el ensayo del comportamiento.

40 Evaluación de la alodinia estática y dinámica

Alodinia estática

El procedimiento fue el mismo descrito anteriormente para el dolor neuropático.

Alodinia dinámica

El procedimiento fue el mismo descrito anteriormente para el dolor neuropático.

45 Retirada de la pata por calor radiante

Procedimiento experimental: la retirada de la pata por calor se evaluó utilizando el ensayo plantar de rata (Ugo Basile, Italia) siguiendo un procedimiento modificado de Hargreaves et al., 1988. Las ratas se habitúan al aparato que consiste en tres cajas de Perspex individuales sobre una mesa de vidrio elevada. Una fuente de calor radiante móvil se coloca bajo la mesa y se enfoca sobre la pata trasera, y se registran las latencias de la retirada de la pata (LRP). Existe un punto de corte automático de 22,5 sg para evitar daños en los tejidos. Las LRP se toman 2-3 veces para ambas patas traseras de cada animal, cuya media representa la línea de base para la pata trasera derecha e

izquierda. El aparato se calibra para producir una LRP de aproximadamente 10 sg.

Soporte del peso

5 Procedimiento experimental: los animales se estudiaron para la hipersensibilidad en el ensayo del soporte del peso, utilizando un "aparato de ensayo de incapacidad" (Linton Instruments, Diss, Norfolk, Reino Unido). Las ratas se colocaron con sus patas delanteras sobre un pendiente de Perspex y se midió la distribución del peso sobre las patas traseras mediante transductores de fuerza bajo cada una de las patas traseras. Cada animal se coloca en el aparato y se anota la carga de peso ejercida por las patas traseras. La diferencia en el soporte del peso se calcula restando la pata ipsilateral (lesionada) de la pata contralateral (normal), y esto constituye los datos brutos.

Dolor inflamatorio

10 La actividad del compuesto para el tratamiento del dolor inflamatorio puede medirse según el siguiente protocolo de ensayo.

Déficits del soporte del peso inducidos por CFA en ratas

15 Ratas SD macho de 7 semanas se dejaron en ayunas durante la noche. Se inyectó CFA (300 µg de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories) en 100 µl de parafina líquida (Wako)) en la almohadilla de la pata trasera derecha de la rata. Dos días después de la administración del CFA se midieron los cambios en la distribución del peso de la pata trasera entre las extremidades izquierda (ipsilateral) y derecha (contralateral) como un índice del dolor utilizando un aparato de ensayo de incapacidad (Linton Instruments, Reino Unido). El compuesto de ensayo suspendido en MC al 0,1% (Wako) se administra por vía oral en un volumen de 1 ml por 100 g de peso corporal. Cada animal se coloca en el aparato y se mide la carga de peso ejercida por las patas traseras antes, 1, 2 y 4 horas después de la administración del fármaco.

20

Hiperalgia mecánica inducida por carragenina en ratas

25 Ratas SD macho de 4 semanas se dejaron en ayunas durante la noche. La hiperalgia se induce mediante una inyección interplantar de lambda-carragenina (0,1 ml de una disolución al 1% en p/v en disolución salina, Zushikagaku). El compuesto de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) se administra por vía oral a las 5,5 horas después de la inyección de carragenina. Se mide el umbral de retirada de la pata (gramos) mediante un analgesímetro (Ugo Basile) a las 3,5, 4,5, 6,5 y 7,5 horas después de la inyección de carragenina (Randall L.O. y Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409-419, 1957).

Hiperalgia térmica inducida por carragenano (HTIC) en ratas

30 Se evaluó la hiperalgia térmica utilizando el ensayo plantar de rata (Ugo Basile, Comerio, Italia), según un procedimiento modificado por Hargreaves et al. (1988). Brevemente, las ratas se habituaron al aparato que consistía en tres cajas de Perspex individuales sobre una mesa de vidrio. Se colocó una fuente de calor radiante móvil bajo la mesa y se enfocó sobre la pata deseada. Se registraron las latencias de retirada de la pata (LRP) tres veces para ambas patas traseras de cada animal, cuya media representa la línea de base para las patas traseras izquierda y derecha. El aparato se calibró para producir una LRP de aproximadamente 10 sg en ratas sin tratar.

35 Para evitar daños en los tejidos de la zona plantar se observó un corte de 22,5 sg. Se inyectó lambda-carragenano por vía intraplantar (100 µl, 20 mg/ml) en la pata trasera derecha, y los registros de la línea de base de la LRP se tomaron 2 h después de la administración.

Dolor visceral

40 La actividad de un compuesto para el tratamiento del dolor visceral puede medirse según los siguientes protocolos de ensayo.

Están disponibles varios modelos para determinar si un compuesto es eficaz para tratar trastornos de las vísceras. Estos modelos incluyen un modelo de LPS (Eutamene H. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000, 295(1):162-167), un modelo de TNBS (Diop L. et al., Gastroenterology, 1999, 116, 4(2):A986), un modelo de IBD (Clemett D., Markham A., Drugs, abril de 2000, 59(4):929-956), un modelo de dolor pancreático (Isla A.M., Hosp. Med., junio de 2000, 61(6):386-389) y un modelo de dolor no digestivo visceral (Boucher M. et al., J. Urol., julio de 2000, 164(1):203-208).

45

Alodinia visceral crónica inducida por TNBS en ratas

En este modelo experimental de distensión colónica en ratas despiertas, una inyección previa de ácido trinitrobenzensulfónico (TNBS) en el colon proximal disminuye el umbral del dolor visceral. Materiales y procedimientos: se emplean ratas Sprague-Dawley macho. Los animales se alojan en grupos de 3 por jaula en un entorno regulado (20 ± 1 °C, humedad al 50 ± 5%, con luz desde 08:00 a.m. a 08:00 p.m.). En el día 0, bajo

50

anestesia (quetamina 80 mg/kg por vía intraperitoneal; acepromazina 12 mg/kg por vía intraperitoneal) se realiza la inyección de TNBS (50 mg/kg en etanol al 30%) o disolución salina (1,5 ml/kg) para ratas control en la pared del colon proximal (a 1 cm desde el ciego). Después de la cirugía, los animales se alojaron de modo individual en jaulas de polipropileno y se mantuvieron en un entorno regulado (20 ± 1 °C, humedad al $50 \pm 5\%$, con luz desde 08:00 a.m. a 08:00 p.m.) durante 7 días. En el día 7 después de la administración de TNBS se inserta un balón por el ano (5-6 cm de longitud) y se mantiene en posición (la punta del balón está a 5 cm del ano) fijando con cinta adhesiva el catéter a la base de la cola. Se realiza la administración oral del compuesto de ensayo 1 h antes del ciclo de distensión colónica: el balón se infla progresivamente mediante etapas de 5 mm Hg (0,667 kPa), desde 0 a 75 mm Hg, durando cada etapa de inflado 30 sg. Cada ciclo de distensión colónica se controla mediante un barostato convencional. El umbral (mm Hg) se corresponde con la presión que produce la primera contracción abdominal y entonces se detiene el ciclo de distensión. El umbral colónico se determina después de realizar cuatro ciclos de distensión en el mismo animal.

Hipersensibilidad rectal inducida por LPS en ratas

Se ha demostrado que una inyección intraperitoneal de lipopolisacárido bacteriano (LPS) induce la hiperalgesia rectal en ratas despiertas.

Materiales y procedimientos: los animales se preparan quirúrgicamente para la electromiografía: las ratas se anestesian mediante una inyección intraperitoneal de acepromazina (0,6 mg/kg) y quetamina (120 mg/kg). Se implantan tres grupos de electrodos en la musculatura oblicua externa abdominal, justo sobre el ligamento inguinal. Los electrodos se exteriorizan sobre la parte posterior del cuello y se protegen mediante un tubo de vidrio unido a la piel. Los animales se alojan de modo individual en jaulas de polipropileno y se mantienen en una habitación con la temperatura controlada (21 °C). Se proporciona alimento (pienso UAR, Epinau, Francia) y agua sin límite.

Los registros electromiográficos comienzan cinco días después de la cirugía. La actividad eléctrica de los músculos estriados abdominales se registra con una máquina de electroencefalografía (Mini VIII Alvar, París, Francia) utilizando una constante de tiempo corta (0,03 sg) para eliminar las señales de baja frecuencia (< 3 Hz) y una velocidad del papel de 3,6 cm/min. La aparición brusca de picos se registra como un índice de las contracciones abdominales.

Procedimiento de distensión: las ratas se colocan en túneles de plástico (6 cm de diámetro x 25 cm de longitud) dentro de los cuales no pueden moverse, escapar o darse la vuelta, para evitar daños al balón. Los animales se acostumbran a este procedimiento durante cuatro días antes de la distensión rectal para minimizar las reacciones de estrés durante los experimentos. El balón utilizado para la distensión es un catéter de embolectomía arterial (Fogarty, Edwards Laboratories Inc.). La distensión rectal se realiza mediante la inserción del balón (2 mm de diámetro x 2 cm de longitud) en el recto, a 1 cm del ano, y el catéter se fija en la base de la cola. Se infla progresivamente con agua tibia en etapas de 0,4 ml, desde 0 a 1,2 ml, durando cada etapa de inflado 5 min. Para detectar posibles pérdidas, el volumen de agua introducido en el balón se comprueba mediante la retirada completa con una jeringa al finalizar el periodo de distensión.

El compuesto de la invención puede administrarse por sí solo o en combinación con uno o más fármacos distintos. En general, se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se emplea en la presente para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como la vía de administración concreta, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los agentes auxiliares adecuados que pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen:

1) prostaglandinas naturales o sintéticas o sus ésteres. Las prostaglandinas adecuadas para su uso en la presente incluyen compuestos tales como alprostadilo, prostaglandina E₁, prostaglandina E₀, 13,14-dihidroprostaglandina E₁, prostaglandina E₂, eprostinol, prostaglandinas naturales, sintéticas y semisintéticas y sus derivados, incluyendo los divulgados en los documentos WO 00033825 y/or US 6.037.346 otorgado el 14 de marzo de 2000, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁α, 19-hidroxi-PGA₁, 19-hidroxi-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hidroxi-PGA₂, 19-hidroxi-PGB₂, PGE₃α, carboprost, trometamina, dinoprost, trometamina, dinoprostona, lipoprost, gemeprost, metenoprost, sulprostona, tiaprost y moxisilato;

2) compuestos antagonistas de receptores α-adrenérgicos, también conocidos como α-adrenoceptores, α-receptores o α-bloqueantes. Los compuestos adecuados para su uso en la presente incluyen: los bloqueantes del receptor α-adrenérgico según se divulga en la solicitud PCT WO 99/30697, publicada el 14 de junio de 1998 y que incluyen bloqueantes de α₁-adrenoceptores o α₂-adrenoceptores selectivos y bloqueantes de adrenoceptores no

- selectivos, incluyendo los bloqueantes de α_1 -adrenoceptores adecuados fentolamina, mesilato de fentolamina, trazodona, alfuzosina, indoramina, naftopidilo, tamsulosina, dapiprazol, fenoxibenzamina, idazoxano, efaraxano, yohimbina, alcaloides de *Rauwolfia*, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosina, terazosina, abanoquilo y prazosina; los bloqueantes α_2 -bloqueantes del documento US 6.037.346 [14 de marzo de 2000] dibenarnina, tolazolina, trimazosina y dibenarnina; los receptores α -adrenérgicos según se divulga en las patentes de EEUU 4.188.390; 4.026.894; 3.511.836; 4.315.007; 3.527.761; 3.997.666; 2.503.059; 4.703.063; 3.381.009; 4.252.721 y 2.599.000; y los bloqueantes de α_2 -adrenoceptores incluyen clonidina, papaverina, hidrocloreuro de papaverina, opcionalmente en presencia de un agente cariotónico, tal como pirxamina;
- 5
- 3) compuestos donantes de NO (agonistas de NO). Los compuestos donantes de NO adecuados para su uso en la presente incluyen nitratos orgánicos, tales como mono-, di- o trinitratos, o ésteres de nitratos orgánicos, incluyendo trinitrato de glicerilo (también conocido como nitroglicerina), 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritilo, nitroprusida de sodio (SNP), 3-morfolinosisdonimina molsidomina, S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), S-nitroso-N-glutación (SNOGLU), N-hidroxi-L-arginina, amilnitrato, linsidomina, hidrocloreuro de linsidomina, (SIN-1) S-nitroso-N-cisteína, diolatos de diazenio (NONOatos), 1,5-pentandinitrato, L-argineno, ginseng, *Zizyphi fructus*, molsidomina, Re-2047, derivados de maxisilito nitrosilados, tales como NMI-678-11 y NMI-937, según se divulga en la solicitud PCT publicada WO 0012075;
- 10
- 4) abridores o moduladores del canal de potasio. Los abridores/moduladores del canal de potasio adecuados para su uso en la presente incluyen nicorandilo, cromokalim, levcromakalim, lemakalim, pinacidilo, cliazoxida, minoxidilo, caribdotoxina, gliburida, 4-aminopiridina, BaCl₂;
- 15
- 5) agentes vasodilatadores. Los agentes vasodilatadores adecuados para su uso en la presente incluyen nimodepina, pinacidilo, ciclandelato, isoxsuprina, cloroprumazina, Rec 15/2739, trazodona;
- 20
- 6) agonistas A2 de tromboxano;
- 7) agentes SNC activos;
- 8) alcaloides del cornezuelo del centeno. Los alcaloides del cornezuelo del centeno adecuados se divulgan en la patente de EEUU 6.037.346, otorgada el 14 de marzo de 2000, e incluyen acetergamina, brazergolina, bromergurida, cianergolina, delorgotriilo, disulergina, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, etisulergina, lergotriilo, lisergida, mesulergina, metergolina, metergotamina, nicergolina, pergolida, propisergida, protergurida y tergurida;
- 25
- 9) compuestos que modulan la acción de factores naturéticos, en particular el factor naturético atrial (también conocido como péptido naturético atrial), factores naturéticos de tipo B y de tipo C, tales como inhibidores o endopeptidasa neutra;
- 30
- 10) compuestos que inhiben la enzima conversora de angiotensina, tales como enaprilo, e inhibidores combinados de la enzima conversora de angiotensina y endopeptidasa neutra, tales como omapatrilato;
- 11) antagonistas del receptor de angiotensina, tales como losartano;
- 35
- 12) sustratos para la NO-sintasa, tales como L-arginina;
- 13) bloqueantes del canal de calcio, tales como amlodipina;
- 14) antagonistas de inhibidores y receptores de endotelina o enzima conversora de endotelina;
- 15) agentes que disminuyen el colesterol, tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina/Lipitor - marca comercial) y fibratos;
- 40
- 16) agentes antiplaquetas y antitrombóticos, por ejemplo tPA, uPA, warfarina, hirudina y otros inhibidores de trombina, heparina, inhibidores del factor activador de tromboplastina;
- 17) agentes sensibilizantes de la insulina, tales como rezulina, y agente hipoglucémicos, tales como glipizida;
- 18) inhibidores de acetilcolinesterasa, tales como donezipilo;
- 19) agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos;
- 45
- 20) moduladores del receptor de estrógeno y/o agonistas del estrógeno y/o antagonistas del estrógeno, preferiblemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuya preparación se divulga en el documento WO 96/21656;

- 21) un inhibidor de PDE, más en concreto un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7, u 8, preferiblemente un inhibidor de PDE2 o PDE5, y lo más preferiblemente un inhibidor de PDE5 (véase a continuación), teniendo dichos inhibidores preferiblemente una CI_{50} contra la respectiva enzima menor que 100 nM (con la condición de que los inhibidores de PDE3 y 4 sólo se administren por vía tópica o mediante inyección al pene);
- 22) proteína intestinal vasoactiva (VIP), miméticos de VIP, análogos de VIP, más en concreto mediados por uno o más de los subtipos del receptor VIP VPAC1, VPAC o PACAP (péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria), uno o más de un agonista del receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo, Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de α -adrenoceptores con una combinación de VIP (por ejemplo, Invicorp, Aviptadil);
- 23) un agonista o modulador del receptor de melanocortina (en particular del subtipo MC3 o MC4) o un potenciador de melanocortina, tal como melanotano II, PT-14, PT-141 o los compuestos divulgados en los documentos WO 09964002, WO 00074679, WO 09955679, WO 00105401, WO 00058361, WO 00114879, WO 00113112, WO 09954358;
- 24) un agonista, antagonista o modulador del receptor de serotonina, más en particular agonistas, antagonistas o moduladores de los receptores 5HT1A (incluyendo VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los divulgados en los documentos WO 09902159, WO 00002550 y/o WO 00028993;
- 25) un agente de sustitución de testosterona (incluyendo deshidroandrostendiona), testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;
- 26) estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir, como una combinación), o estrógeno y un agente de terapia de sustitución hormonal de metiltestosterona (por ejemplo, HRT, en especial Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);
- 27) un modulador de transportadores para noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropiona, GW-320659;
- 28) un agonista y/o modulador del receptor purinérgico;
- 29) un antagonista del receptor de neuroquinina (NK), incluyendo los divulgados en el documento WO 09964008;
- 30) un agonista, antagonista o modulador del receptor de opioides, preferiblemente agonistas del receptor ORL-1;
- 31) un agonista, antagonista o modulador de receptores de oxitocina, preferiblemente un agonista o modulador de oxitocina selectivo;
- 32) moduladores de receptores de cannabinoides;
- 33) un inhibidor de SEP (SEPi), por ejemplo un SEPi que tenga una CI_{50} menor que 100 nanomolar, más preferiblemente menor que 50 nanomolar. Preferiblemente, los inhibidores de SEP según la presente invención tienen una selectividad en más de 30 veces, más preferiblemente en más de 50 veces por SEP frente a la endopeptidasa neutra NEP EC 3.4.24.11 y la enzima convertora de angiotensina (ACE). Preferiblemente, el SEPi también tiene una selectividad en más de 100 veces frente a la enzima convertora de endotelina (ECE);
- 34) un antagonista o modulador del receptor NPY (en particular el subtipo Y1 e Y5);
- 35) un antagonista o modulador de la globulina de unión a hormonas sexuales que inhibe la unión de estrógenos y/o andrógenos;
- 36) un inhibidor de arginasa II;
- 37) un agonista, antagonista o modulador de receptores de vasopresina, preferiblemente selectivo para el receptor V1a;
- 38) un inhibidor de PDE5. Los inhibidores de PDE5 adecuados incluyen: 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), en particular citrato de sildenafil; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo); 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-

- 5 7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencensulfonamida (DA 8159), y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 39) un agonista del receptor D4 de dopamina selectivo, tal como 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-2-il)metil]-1H-benzimidazol (ABT724);
- 10 40) uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRI), tales como dapoxetina, paroxetina, 3-[[dimetilamino)metil]-4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]bencensulfonamida (ejemplo 28, documento WO 0172687), 3-[[dimetilamino)metil]-4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]bencensulfonamida (ejemplo 12, documento WO 0218333), N-metil-N-((3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil)metil)amina (ejemplo 38, solicitud PCT n° PCT/IB02/01032);
- 15 41) uno o más inhibidores de NEP, preferiblemente cuando dicho NEP es EC 3.4.24.11, y más preferiblemente cuando dicho inhibidor de NEP es un inhibidor selectivo para EC 3.4.24.11, más preferiblemente un inhibidor de NEP selectivo es un inhibidor selectivo para EC 3.4.24.11 que tiene una Cl_{50} menor que 100 nM (por ejemplo, ompatrilato, sampatrilato), y los compuestos inhibidores de NEP adecuados se divulgan en el documento EP-A-1097719; los valores de Cl_{50} contra NEP y ACE puede determinarse utilizando procedimientos descritos en la solicitud de patente publicada EP1097719-A1, párrafos [0368] a [0376];
- 20 42) agonistas del receptor de melanocortina (por ejemplo, melanotano II y PT141) y agonistas de MC3 y MC4 selectivos (por ejemplo, THIQ);
- 43) inhibidores del transporte de monoaminas, tales como inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina) (NRI), incluyendo NRI selectivos, tales como reboxetina, en su forma enantiomérica racémica (R,R/S,S) u ópticamente pura (S,S), por ejemplo (S,S)-reboxetina.
- Mediante la referencia cruzada en la presente a compuestos contenidos en patentes y en solicitudes de patente que pueden utilizarse según la invención, los inventores quieren indicar los compuestos terapéuticamente activos según se define en las reivindicaciones (en particular de la reivindicación 1) y en los ejemplos específicos.
- 25 Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse de modo simultáneo, separado o secuencial.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración del compuesto de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes para los expertos en la técnica. Estas composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 30 El compuesto de la invención puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o una administración bucal, lingual o sublingual, por lo que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.
- 35 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen múltiples partículas o nanopartículas, matrices líquidas, semisólidas o sólidas, o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); caramelos masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizados; y parches bucales/mucoadhesivos.
- 40 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden generalmente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes suspensores. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo desde un sobre.
- 45 El compuesto de la invención también puede utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como los divulgados en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, de Liang y Chen (2001).
- 50 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede formar del 0,5% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más generalmente del 1% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos en general contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio,

- croscarmelosa sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación. Los ligantes se utilizan en general para impartir cualidades cohesivas a la formulación de comprimidos.
- 5 Los ligantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.
- 10 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.
- 15 Los comprimidos también contienen en general lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden en general del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.
- Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.
- 20 Los ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de ligante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.
- 25 Las mezclas para comprimidos pueden prensarse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas para comprimidos o porciones de las mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extrusionarse antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas, y puede estar revestida o no revestida, e incluso puede estar encapsulada.
- 30 La formulación de comprimidos se analiza en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- 35 Las películas orales consumibles para un uso humano o veterinario son generalmente formas de dosificación en película fina flexible hidrosolubles o que se hinchan con el agua, que pueden disolverse con rapidez o ser mucoadhesivas, y que comprenden generalmente un compuesto de la invención, un polímero formador de película, un ligante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulgente, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- 40 El compuesto de la invención puede ser hidrosoluble o insoluble. Un compuesto hidrosoluble comprende generalmente del 0,5% en peso al 80% en peso, más generalmente del 20% en peso al 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, generalmente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de la invención puede estar en forma de esferas de múltiples partículas.
- 45 El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos y proteínas naturales, o hidrocoloides sintéticos, y generalmente está presente en el intervalo del 0,01% al 99% en peso, más generalmente en el intervalo del 30% al 80% en peso.
- Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes salivares, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emulgentes, agentes de relleno, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.
- Las películas según la invención se preparan generalmente secando por evaporación películas acuosas delgadas revestidas sobre un soporte de refuerzo que puede desprenderse o papel. Esto puede realizarse en un túnel o estufa de secado, generalmente un secador revestidor combinado, o mediante liofilización o sometiendo al vacío.
- 50 Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada,

controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los objetivos de la invención se divulgan en la patente de EEUU nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas, pueden encontrarse en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al. (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se divulga en el documento WO 00/35298.

El compuesto de la invención también puede administrarse directamente hacia la corriente sanguínea, hacia el músculo, o hacia un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son generalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente para un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de modo más adecuado como una disolución no acuosa estéril, o como una forma secada para ser utilizada junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril apirógena.

La preparación de las formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede realizarse con facilidad utilizando técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad del compuesto de la invención utilizado en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, el compuesto de la invención puede formularse como una suspensión o como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para la administración mediante una formulación de liberación lenta implantada que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen implantes de estenosis revestidos con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido *D*-láctico-co-glicólico) (PG-LA) cargadas con fármaco.

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o a mucosas. Las formulaciones típicas para este objetivo incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, ungüentos, polvos secantes, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre, 1999).

Otros medios para la administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™).

Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía nasal o mediante inhalación, generalmente en forma de un polvo seco (sólo, como una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un pulverizado en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que emplee la electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para un uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una disolución o una suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo, un propelente o propelentes como disolvente, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido

oligoláctico.

5 Antes de utilizar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación (generalmente menor que 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de pulverización, tal como trituración a chorro espiral, trituración a chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

10 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), los blísteres y los cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base para polvos adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador de la actuación, tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente éste último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

15 Una formulación en disolución adecuada para su uso en un atomizador empleando la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender el compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Otros disolventes que pueden utilizarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sodio, a las formulaciones de la invención previstas para una administración inhalada/intranasal.

20 Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que administra una cantidad dosificada. Las unidades según la invención se disponen generalmente para que administren una dosis dosificada o "nube" que contiene el compuesto de la invención.

El compuesto de la invención puede administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un supositorio, pesario, o enema. La mantequilla de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas según sea apropiado.

30 Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

35 El compuesto de la invención también puede administrarse directamente al ojo o al oído, generalmente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizada en disolución salina estéril isotónica con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis. Las formulaciones para la administración ocular/aural pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

45 El compuesto de la invención puede combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados, o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de las vías de administración mencionadas anteriormente.

50 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir como vehículo, diluyente, o solubilizante. Las que se emplean de modo más habitual para estos objetivos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede resultar deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo para tratar una enfermedad o trastorno concretos, se encuentra dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, pueden combinarse de modo conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

5 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, y medios para contener de forma separada dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida, o un paquete de láminas dividido. Un ejemplo de dicho kit es el paquete de blísteres habitual utilizado para el embalaje de comprimidos, cápsulas y similares.

10 El kit de la invención es particularmente útil para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo orales y parenterales, para administrar las composiciones distintas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones distintas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit generalmente contiene instrucciones para la administración y puede proporcionarse con lo que se conoce como una ayuda para la memoria.

Descripción de los dibujos

Figura 1

15 Análisis gravimétrico isotérmico del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato a 40 °C, 45 °C, 80 °C y 85 °C. El material se mantuvo a una temperatura seleccionada con un flujo de nitrógeno con HR al 0%. La sal di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina se deshidrata a 85 °C, HR al 0%. Muchos hidratos se perderían a 30 °C/HR al 0%.

Figura 2

20 Sorción de agua del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato a 30 °C. La sorción a HR al 90% es del 0,316% (en p/p) de peso seco. Este valor se refiere al agua no unida y se añade a la implicada en el látice cristalino.

Figura 3

25 Comparación de la sorción de agua del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato con la base libre, el di-D-tartrato, y la sal hidrobromuro a 30 °C.

Figura 4

Patrón PXRD simulado para el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato.

Figura 5

30 Patrón PXRD real para el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato.

Figura 6

Termograma de DSC para el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato.

Parte experimental

35 Calorimetría de barrido diferencial (DSC): la calorimetría de barrido diferencial se realizó utilizando un Perkin Elmer Diamond DSC en bandejas de aluminio con orificios y tapas. Aproximadamente 3 mg de las muestras se calentaron a 20 °C por minuto a lo largo de un intervalo de 30 °C a 250° C con una purga de nitrógeno gaseoso.

40 Análisis termogravimétrico (TGA): fabricado por TA Instruments, modelo 2950. Aproximadamente 8 mg de la muestra se mantuvieron a la temperatura de análisis en una bandeja abierta con un flujo de nitrógeno con HR al 0% durante un mínimo de 30 min. Los resultados son representativos de la estabilidad cinética del hidrato a lo largo del periodo de tiempo durante el cual la muestra fue expuesta.

45 Sorción de vapor dinámica (DVS): analizador de sorción automático, modelo DVS-1, fabricado por Surface Measurements Systems Ltd., Reino Unido. El sólido (10-20 mg) se expone a un entorno de humedad relativa (%HR) controlada, y se registra el cambio en el peso a lo largo del tiempo. La humedad aumenta en etapas desde HR al 0% al 90% al 0% en intervalos de HR al 15%. Se necesita una velocidad de sorción de 0,0005%/min en cada humedad antes de la exposición a la siguiente humedad en el procedimiento. Cuando una muestra es deliquescente no siempre se alcanza un equilibrio de sorción.

5 Difracción de polvo de rayos X (PXRD): se obtuvieron los patrones de PXRD utilizando un difractor de polvo de rayos X Bruker-AXS Ltd. D5000, equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, ranuras de divergencia de haces automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se analizó como una capa de polvo sobre un montaje de especimen y oblea de silicio. El especimen se rotó mientras se irradiaba con rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstrom), con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV/40 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en el modo continuo ajustado para un recuento de 5 segundos por etapa de 0,02° a lo largo de un intervalo de 2-theta de 2° a 55°.

Los picos obtenidos para el di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato se alinearon contra los procedentes del patrón calculado a partir de la estructura cristalina única.

10 Los ángulos 2-theta y las intensidades relativas para el patrón de polvo simulado se calcularon a partir de la estructura cristalina única utilizando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ (versión 2.2). Los parámetros de simulación pertinentes fueron en cada caso:

Longitud de onda = 1,540562 Å (K α Cu)

Factor de polarización = 0,5

15 Perfil pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002)

20 Como apreciarán los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los diversos picos dentro de las tablas que aparecen a continuación pueden variar debido a una serie de factores, como por ejemplo los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden desplazarse para variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecen sustancialmente como se define en las tablas adjuntas.

Los expertos en la técnica también apreciarán que las mediciones que emplean una longitud de onda diferente producirán diferentes desplazamientos según la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

25 Estos otros patrones PXRD generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas se consideran representaciones alternativas de los patrones PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, están dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la invención puede sintetizarse según los procedimientos que aparecen a continuación. Cuando las preparaciones se realizan en diferentes escalas, se indican los procedimientos adecuados para realizar la síntesis en la escala mayor y menor. Se emplean las siguientes abreviaturas y definiciones:

TBME: *tert*-butil metil éter

30 DCM: diclorometano

IPA: alcohol isopropílico

m/z: pico de espectro de masas

HCl: ácido clorhídrico

NaOH: hidróxido de sodio

35 MS: espectro de masas

m: multiplete

q: cuadruplete

s: singulete

t: triplete

40 a: ancho

kg: kilogramos

l: litro

g: gramos

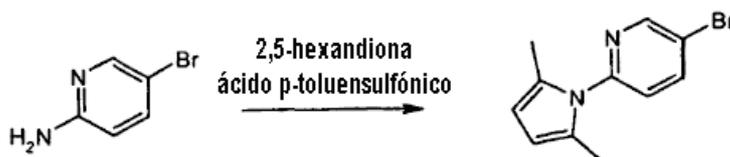
CDCl₃: cloroformo deuterado

ppm: partes por millón

5 Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un espectrómetro Varian Inova de 300 MHz, disolviendo la muestra en un disolvente apropiado.

Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un sistema LC-MS que consiste en un sistema de HPLC Thermo-Finnigan Surveyor en combinación con un espectrómetro de masas de trampa de iones Thermo Finnigan LCQ.

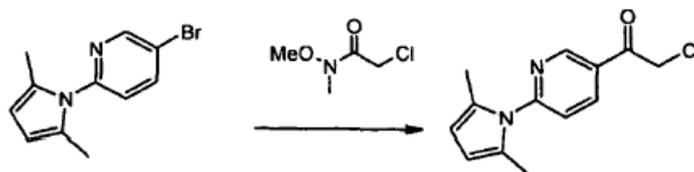
5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina



10 Se disolvieron 2-amino-5-bromopiridina (6,0 kg, 34,7 mol), 2,5-hexandiona (4,35 kg, 38,2 mol) y ácido p-toluensulfónico (12 g) en heptano (36 l) y se sometieron a reflujo bajo condiciones de Dean-Stark durante la noche. El equipo se ajustó para la destilación y se retiró el heptano (18 l) mediante destilación. La mezcla se enfrió hasta 20 °C durante 60 minutos. Se añadieron cristales de siembra y la mezcla se granuló a 20 °C durante 2 horas y después a 5 °C durante la noche. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (2 x 6 l) y se secó a 45 °C al vacío durante la noche. Rendimiento = 80% (7,0 kg). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 2,20 (6H, s), 5,95 (2H, s), 7,15 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,70 (1H, s) ppm. MS m/z 253 (MH⁺, isótopo de Br).

15

2-cloro-1-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]etanona

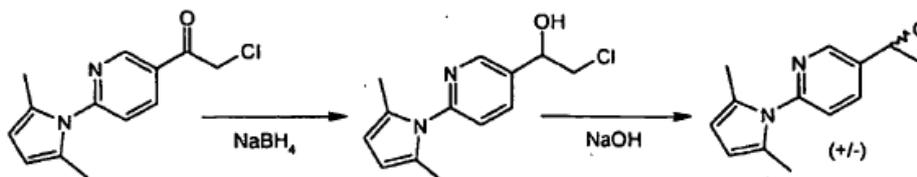


20 Una disolución de 5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina (1,00 kg, 3,98 mol) en TBME (7,5 l) se enfrió hasta -70 °C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 N en hexano, 1,73 l, 4,32 mol) a lo largo de una hora manteniendo la temperatura entre -74 °C y -69 °C. La mezcla entonces se agitó a una temperatura entre -74 °C y -69 °C durante 15 minutos más. Entonces se añadió una disolución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (0,65 kg, 4,72 mol) en TBME (3,0 l) gota a gota a lo largo de 100 minutos manteniendo la temperatura entre -73 °C y -67 °C. La mezcla resultante entonces se agitó a una temperatura entre -73 °C y 67 °C durante 100 minutos más. Entonces se añadió HCl 2 N (5,0 l) gota a gota a lo largo de 45 minutos, permitiendo que la temperatura aumentase desde -70 °C hasta 17 °C durante la adición. Se añadió TBME (4,0 l) y agua (2,0 l) a la suspensión resultante y la mezcla se agitó antes de dejar que las fases se separasen. La capa orgánica se lavó con agua (2,0 l) y NaHCO₃ acuoso (0,13 kg en 2,0 l de agua) y agua (2,0 l) antes de concentrar al vacío. Se añadió IPA (1,50 l) al residuo y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla entonces se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de enfriar hasta 8-12 °C durante 1 hora. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con IPA (2 x 0,1 l) y se secó a 45 °C al vacío durante la noche. Rendimiento = 78,8% (0,78 kg). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 2,20 (6H, s), 4,70 (2H, s), 5,95 (2H, s), 7,35 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 9,15 (1H, d) ppm. MS m/z 249 (MH⁺).

25

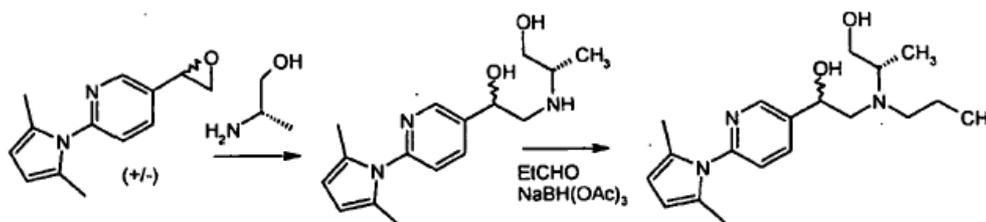
30

2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-oxiranilpiridina



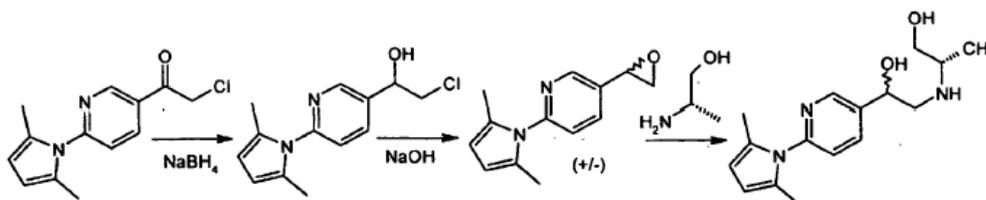
Se añadió agua (1,08 kg) gota a gota a una suspensión de borohidruro de sodio (0,17 kg, 4,36 mol) en 1,4-dioxano (6,49 l) a 16 °C y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente. Una disolución de 2-cloro-1-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]etanona (1,08 kg, 4,35 mol) en tetrahidrofurano (2,16 l) se añadió a lo largo de una hora, y la disolución resultante se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Cuando toda la 2-cloro-1-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]etanona se hubo consumido, la mezcla de reacción se enfrió hasta 19 °C y se trató con HCl concentrado (al 36% en p/p) (1,08 l) a lo largo de 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta 11 °C y se añadió NaOH (al 32% en p/p) (1,64 l) a lo largo de 45 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Entonces se dejó que la mezcla se granulase a temperatura ambiente durante la noche. Cuando todo el intermedio de cloroalcohol se hubo consumido se añadió DCM (5,0 l) y agua (5,0 l), y la mezcla se agitó antes de dejar que las fases se separasen. La fase acuosa se extrajo con DCM (2,50 l) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 1,0 l) y se concentraron al vacío. Rendimiento = 98% (0,92 kg). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 2,10 (6H, s), 2,90 (1H, dd), 3,25 (1H, dd), 4,00 (1H, dd), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,40 (1H, d) ppm. MS m/z 215 (MH⁺).

(2S)-2-[(RS)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]propilamino]propan-1-ol



Una mezcla de 2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-oxiranilpiridina (0,65 kg, 3,04 mol), (S)-(+)-2-amino-1-propanol (0,30 kg, 3,95 mol) en tolueno (6,50 l) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió DCM (6,5 l) y agua (1,30 l) y se dejó que las fases se separasen. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,96 kg, 4,56 mol) a la capa orgánica, seguido de propionaldehído (0,48 l, 6,68 mol) y ácido acético glacial (0,17 l, 3,04 mol) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de extinguir con agua (1,20 l) y una disolución acuosa de carbonato de potasio (1,00 kg en 3,23 kg de agua) y se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa se extrajo con DCM (1,20 l) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (0,60 l), agua (0,30 l) y se concentraron al vacío. Rendimiento = 89% (0,89 kg, el material se aisló con aproximadamente 70% de pureza). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 0,8-1,0 (6H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,10 (6H, s), 2,50-3,15 (5H, m), 3,50 (2H, dd), 4,80 (1H, dd), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 8,60 (1H, m) ppm. MS m/z 332 (MH⁺). La amina intermedia se caracterizó como δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 1,10 (3H, t), 2,10 (6H, s), 2,7-3,2 (3H, m), 3,45 (1H, m), 3,70 (H, dd), 4,85 (1H, m), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,60 (1H, d) ppm. MS m/z 290 (MH⁺).

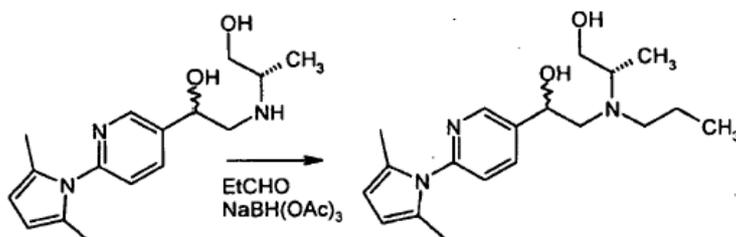
(2S)-2-[(RS)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]amino]propan-1-ol



Se añadió agua (15,0 l) gota a gota a una suspensión de borohidruro de sodio (4,11 kg, 109 mol) en tetrahidrofurano (140 l) a 15 °C y la disolución resultante se agitó a 15 °C. Una disolución de 2-cloro-1-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]etanona (30,0 kg, 120,6 mol) en tetrahidrofurano (100 l) y agua (15 l) se añadió a lo largo de 40 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La disolución resultante se agitó durante 60 minutos a 15 °C. Cuando toda la 2-cloro-1-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]etanona se hubo consumido, la mezcla de reacción se trató con HCl concentrado (al 27% en p/p, 47 kg) a lo largo de 80 minutos manteniendo la

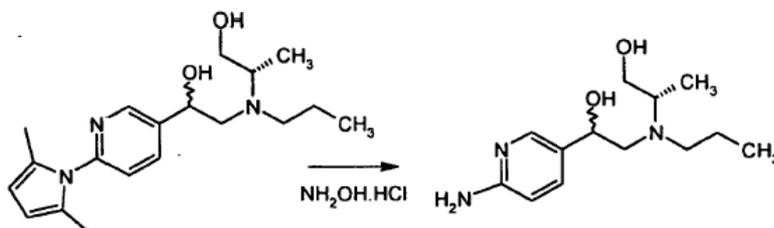
temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla entonces se enfrió hasta 15 °C y se añadió NaOH (al 34% en p/p, 79 kg) a lo largo de 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla entonces se granuló a 20 °C durante la noche. Cuando todo el intermedio de cloroalcohol se hubo consumido, la fase acuosa se separó. Se añadió DCM (150 l) y agua (140 l) y la mezcla se agitó antes de dejar que las fases se separasen. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml). Se añadieron (S)-(+)-amino-1-propanol (17,2 kg, 229 mol) y tetrahidrofurano (15 ml) a lo largo de 20 minutos. El equipo se ajustó para la destilación y el DCM se sustituyó por tetrahidrofurano para producir un volumen final de 160 litros. La mezcla de reacción se agitó en reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió DCM (150 l), y la mezcla se lavó con agua (3 x 30 ml). El equipo se ajustó para la destilación, y el tetrahidrofurano y el DCM se reemplazaron por acetonitrilo para producir un volumen final de 84 litros. Se añadió $\alpha\alpha\alpha$ -trifluorotolueno (300 l) a lo largo de 60 minutos, la mezcla se enfrió hasta 5 °C a lo largo de 8 horas, y se granuló a 5 °C durante 6 horas. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con $\alpha\alpha\alpha$ -trifluorotolueno (2 x 30 l) y se secó a 45 °C al vacío durante la noche. Rendimiento = 65% (22,7 kg). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 1,10 (3H, t), 2,10 (6H, s), 2,7-3,2 (3H, m), 3,45 (1H, m), 3,70 (H, dd), 4,85 (1H, m), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,60 (1H, d) ppm. MS m/z 290 (MH⁺). El epóxido intermedio se caracterizó como δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 2,10 (6H, s), 2,90 (1H, dd), 3,25 (1H, dd), 4,00 (1H, dd), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,40 (1H, d) ppm. MS m/z 215 (MH⁺).

(2S)-2-[(RS)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]propilamino]propan-1-ol



Se añadió propionaldehído (5,02 kg, 86,4 mol) a lo largo de 10 minutos a una disolución de (2S)-2-[(RS)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]amino]propan-1-ol (22,7 kg, 78,6 mol) en DCM (123 l) a 20 °C. La disolución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se dejó asentar antes de añadirla a una suspensión de triacetoxiborohidruro de sodio (25,8 kg, 122 mol) en DCM (123 l) a lo largo de 90 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora antes de extinguir con una disolución acuosa de carbonato de potasio (36,4 kg en 136 l de agua) y se dejó que las fases se separasen. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 23 l). El equipo se ajustó para la destilación y se retiró el DCM (190 l) mediante destilación para producir un volumen final de 45 litros. La mezcla se enfrió hasta 20 °C. Rendimiento = 100% (51,1 kg, 50,9% en p/p en DCM). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 0,8-1,0 (6H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,10 (6H, s), 2,50-3,15 (5H, m), 3,50 (2H, dd), 4,80 (1H, dd), 5,90 (2H, s), 7,20 (1H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 8,60 (1H, m) ppm. MS m/z 332 (MH⁺).

(2S)-2-[(RS)-2-[6-aminopiridin-3-il]-2-hidroxi-etil](propil)amino]propan-1-ol

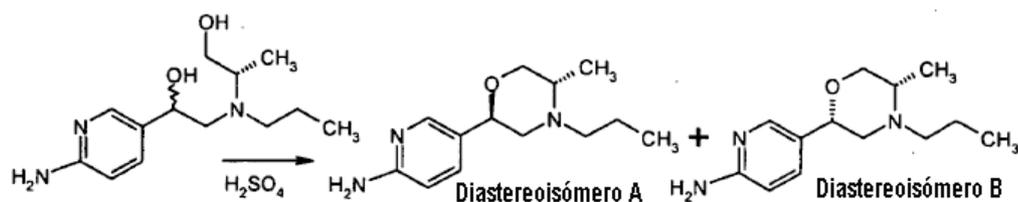


El (2S)-2-[(RS)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]propilamino]propan-1-ol (0,90 kg, 2,71 mol), hidrocloreto de hidroxilamina (0,56 kg, 8,05 mol), etanol (5,20 l) y agua (0,45 l) se reunieron y se calentaron a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (1,50 l) y la suspensión se enfrió hasta 5 °C. La suspensión resultante se añadió de modo discontinuo a una mezcla de HCl concentrado (al 36% en p/p, 0,25 l) y agua (3,10 l). Se añadió DCM (1,00 l) y se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 0,40 l) antes de combinar con DCM (1,60 l) y basificar con NaOH 10 N (1,45 l). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (1,60 l) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1,4 N (0,70 l), NaOH 0,9 N (0,55 l), agua (0,50 l), agua (0,25 l) y se concentraron al

vacío. Rendimiento = 87% (0,55 kg).

Se reunieron (2S)-2-[[*(RS)*-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil]propilamino]propan-1-ol (51,1 kg, al 50,9% en p/p en DCM, 78,5 mol), hidrocloreto de hidroxilamina (16,4 kg, 236 mol), bicarbonato de sodio (3,30 kg, 39,3 mol) y etanol (136 l). El equipo se ajustó para la destilación y el DCM se reemplazó por etanol para producir un volumen final de 130 litros. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 10,5 horas a reflujo antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. El equipo se ajustó para la destilación al vacío y el etanol se reemplazó por agua para producir un volumen final de 120 litros. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se granuló durante la noche. El subproducto se aisló mediante filtración y se lavó con agua (13 l). El filtrado se acidificó con HCl (al 22% en p/p, 13,2 kg) y se lavó con DCM (3 x 26 l) antes de combinar con DCM (78 l), agua (39 l) y basificar con NaOH (al 40% en p/p, 38,7 kg). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (52 l) y la fase orgánica reunida se lavó con NaOH (al 4,4% en p/p, 14,6 kg) y agua (2 x 9 l). Rendimiento = 93% (196,3 kg, al 9,5% en p/p en DCM). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 0,85 (3H, t), 0,95 (3H, m), 1,40-1,60 (2H, m), 2,40-2,80 (4H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,40 (1H, d), 3,45 (1H, d), 4,45 (2H, a), 4,55 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,00 (1H, s) ppm. MS m/z 254 (MH⁺).

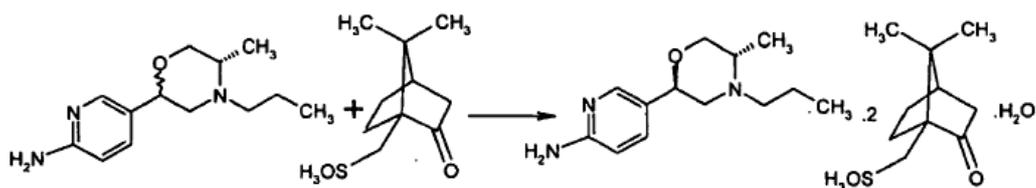
5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (compuesto A) y 5-[(2*S*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (compuesto B)



Una disolución de (2S)-2-[[*(2RS)*-2-[6-aminopiridin-3-il]-2-hidroxi-etil](propil)amino]propan-1-ol (0,50 kg, 1,97 mol) en DCM (1,0 l) se añadió de modo discontinuo a ácido sulfúrico concentrado (al 98% en p/p) (1,10 l) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió hasta entre 5 °C y 10 °C. Se añadió agua (2,0 l) gota a gota y se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa se lavó con DCM (0,5 l) y después se añadió gota a gota a una disolución de NaOH (1,71 kg) en agua (11,0 l). Se añadió DCM (1,5 l) y se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa se extrajo con DCM (0,5 l) y la fase orgánica reunida se lavó con agua (0,5 l), agua (2 x 0,25 l) y se concentró al vacío. Rendimiento = 82% (0,38 kg).

Se añadió (2S)-2-[[*(2RS)*-2-[6-aminopiridin-3-il]-2-hidroxi-etil](propil)amino]propan-1-ol en DCM (al 9,04% en p/p, 340,6 kg, 122 mol) a lo largo de 3,5 horas a ácido sulfúrico concentrado (al 98% en p/p, 119,4 kg, 1217 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió hasta 5 °C. Se añadió agua (145 l) a lo largo de 2 horas manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C y se dejó que las fases se separasen. A la fase acuosa se le añadió DCM (92 l) y amoníaco acuoso (al 35% en p/p, 130 kg, 2678 mol) a lo largo de 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (31 l) y la fase orgánica reunida se lavó con agua (2 x 16 l). El equipo se ajustó para la destilación y el DCM se reemplazó por acetona para producir un volumen final de 120 litros. Rendimiento = 92,5% (123,3 kg, al 21,5% en p/p en acetona). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 0,85 (3H, 2t), 1,00 (3H x 0,45, d, diastereoisómero A), 1,10 (3H x 0,55, d, diastereoisómero B) 1,40-1,60 (2H, m), 2,20-2,90 (5H, m), 3,30-3,90 (2H, m), 4,20 (2H, a), 4,20-4,30 (1H, m), 6,50 (1H, m), 7,45 (1H, m), 8,05 (1H, m) ppm. MS m/z 236 (MH⁺). La proporción del diastereoisómero A y del diastereoisómero B se determina mediante RMN de ¹H después de medir la proporción de las señales δ_H 1,00 ppm y δ_H 1,10 ppm.

Di-((1*S*)-10-canforsulfonato) de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato



A una disolución de 5-[(2*S*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (2,62 kg, 11,1 mol) en acetona (31,4 l) se le añadió una disolución de ácido (1*S*)-10-canforsulfónico (5,11 kg, 22,0 mol) en agua (2,29 l) y acetona (5,24 l). La disolución se agitó a 20 °C durante 15

minutos, se añadieron cristales de siembra y la mezcla se granuló a 20 °C durante la noche. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con acetona (2 x 2,6 l) y se secó a 40 °C al vacío durante la noche. Rendimiento = 34% (2,71 kg).

5 A una disolución de 5-[(2*S*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (143,7 kg, al 21,5% en p/p en acetona, 131 mol) en acetona (343 l) se le añadió una disolución de ácido (1*S*)-10-canforsulfónico (63,3 kg, 256 mol) en agua (24 l). La disolución se agitó a 20 °C durante 15 minutos, se añadieron cristales de siembra y la mezcla se granuló a 20 °C durante la noche. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con acetona (62 l) y se secó a 45 °C al vacío durante la noche. Rendimiento = 37,8% (35,6 kg). δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 0,7 (6H, s), 0,9 (3H, t), 1,05 (6H, s), 1,2-1,35 (7H, m), 1,5-1,75 (2H, m), 1,8 (2H, d), 1,8-1,9 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,40 (2H, d), 2,55-2,7 (2H, m), 2,90 (2H, d), 2,95-3,35 (5H, m), 3,65 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,7 (1H, m), 7,0 (1H, d), 7,95 (2H, m), 8,15 (2H, a), 9,8 (2H, a) ppm. MS m/z 236 (MH⁺).

Picos PXRD característicos a partir del patrón calculado para el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato

Picos característicos principales:

Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad (%)	Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad (%)
6,3	27,3	17,6	9,9
10,9	75,9	18,0	15,9
12,3	18,3	18,8	15,4
12,7	10,7	19,3	29,6
14,0	15,0	21,7	13,5
14,4	10,2	21,9	25,9
15,1	100,0	22,4	32,2
16,3	68,8	23,2	35,0
16,4	28,0	23,5	20,4
16,6	22,1	25,6	9,4
17,3	31,6	27,9	8,5

15

Picos PXRD característicos para el di-*S*-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato

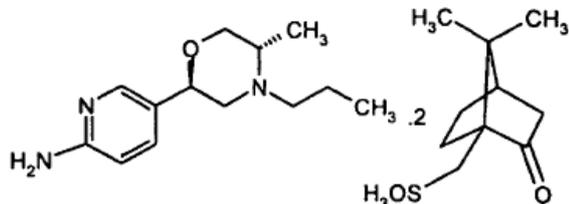
Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad (%)	Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad (%)
6,3	90,6	25,6	100,0
10,9	6,1	27,2	15,8
12,7	98,3	28,5	7,6
14,0	23,1	32,3	6,1
15,1	58,4	34,7	9,7
16,3	23,6	38,7	8,8
17,3	12,4	39,7	10,5

ES 2 364 345 T3

19,1	7,1	39,8	6,0
19,8	24,5	41,1	7,1
21,7	5,8	46,9	10,5
23,2	10,2	47,0	6,0

REIVINDICACIONES

1.- El di-S-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina:



2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en forma de un monohidrato.

5 3.- Un compuesto según la reivindicación 2, que tiene picos principales característicos en su patrón de difracción de polvo de rayos X, generado utilizando rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,54056 Angstrom), de 6,3, 12,7, 15,1, 16,3 y 25,6 grados 2θ.

4.- Una composición farmacéutica que comprende el di-S-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 5.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el di-S-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina está en forma de un monohidrato.

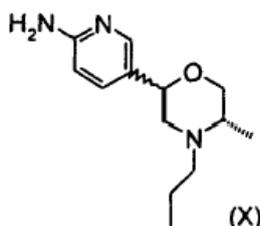
6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en medicina.

7.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual.

15 8.- El uso según la reivindicación 7, en el que la disfunción sexual es la disfunción eréctil masculina o la disfunción sexual femenina.

9.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos o trastornos neurodegenerativos.

10.- Un procedimiento para la preparación del di-S-camsilato de 5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X)



20 con el ácido (1*S*)-10-canforsulfónico en un disolvente adecuado.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente es acetona/agua.

Figura 1

Análisis gravimétrico isotérmico del di-S-camsilato de
5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina
monohidrato a 40 °C, 45 °C, 80 °C y 85 °C

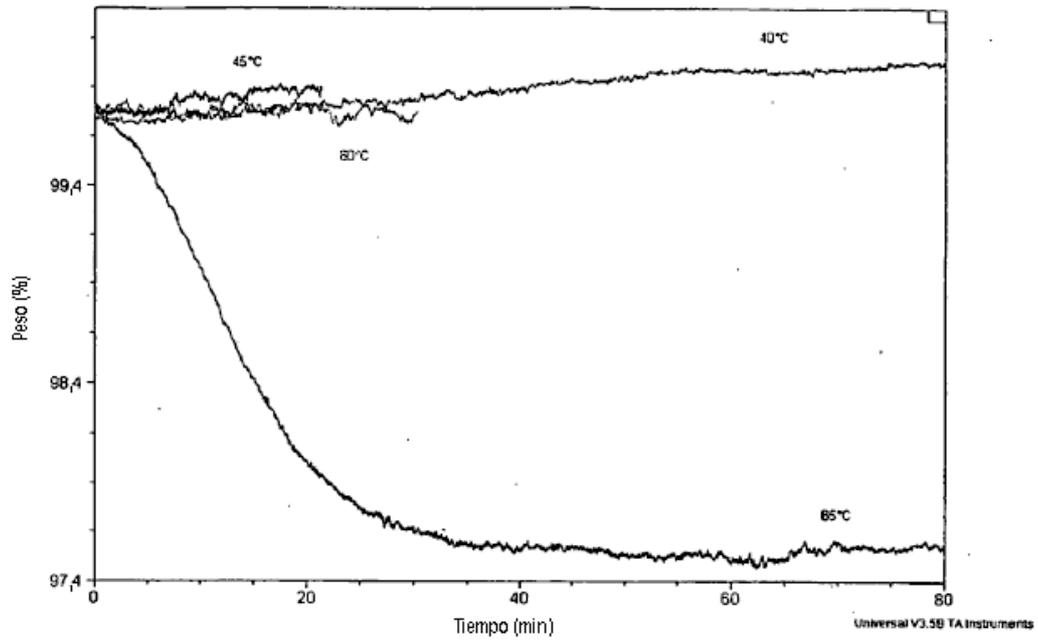


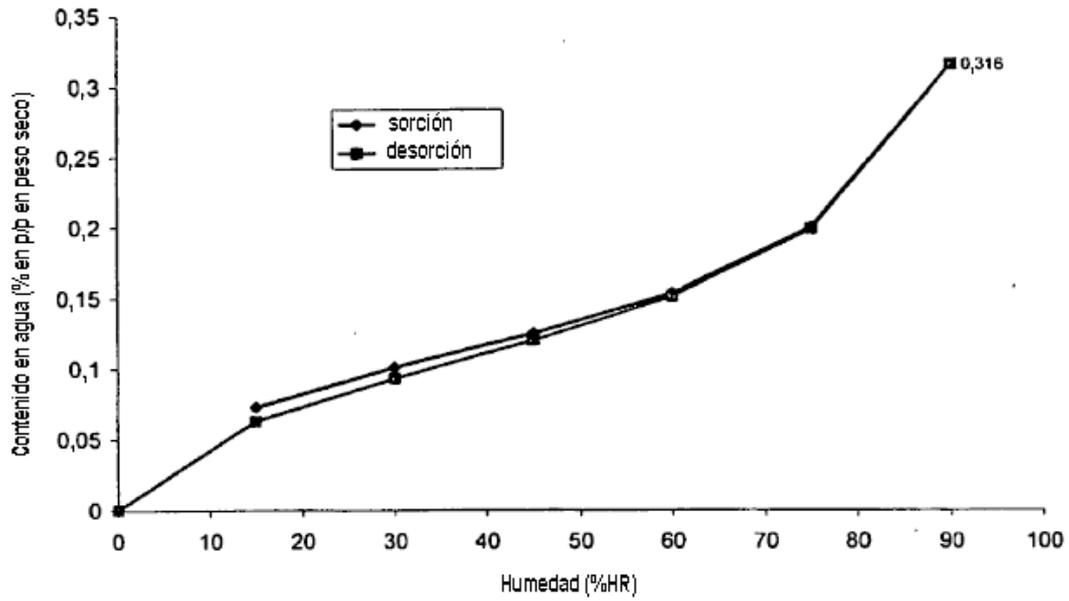
Figura 2**Sorción de agua del di-S-camsilato de****5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato a 30 °C**

Figura 3

Comparación de la sorción de agua del di-S-camsilato de 5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato con la base libre, el di-D-tartrato y la sal hidrobromuro a 30 °C

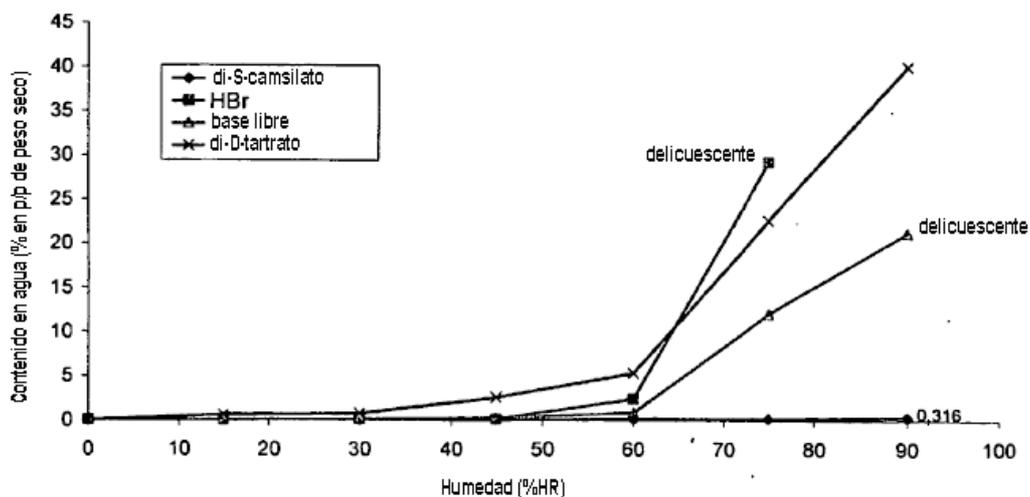


Figura 4

Patrón PXRD simulado para el di-S-camsilato de
5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato

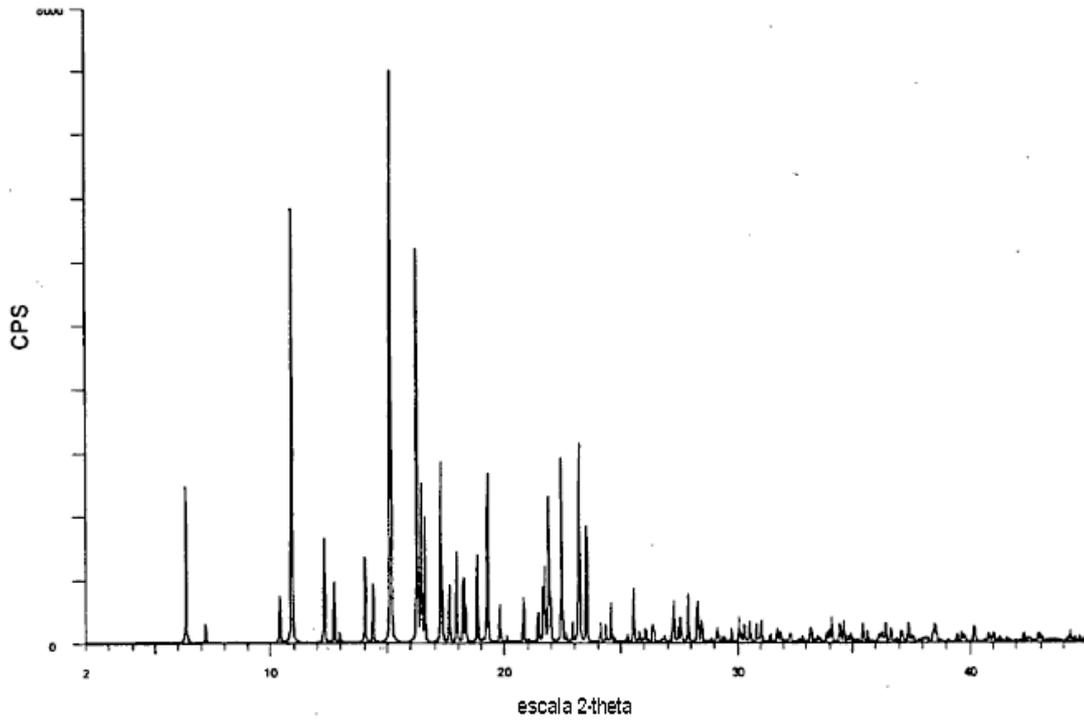


Figura 5

**Patrón PXRD real para el di-S-camsilato de
5-[(2*R*,5*S*)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato**

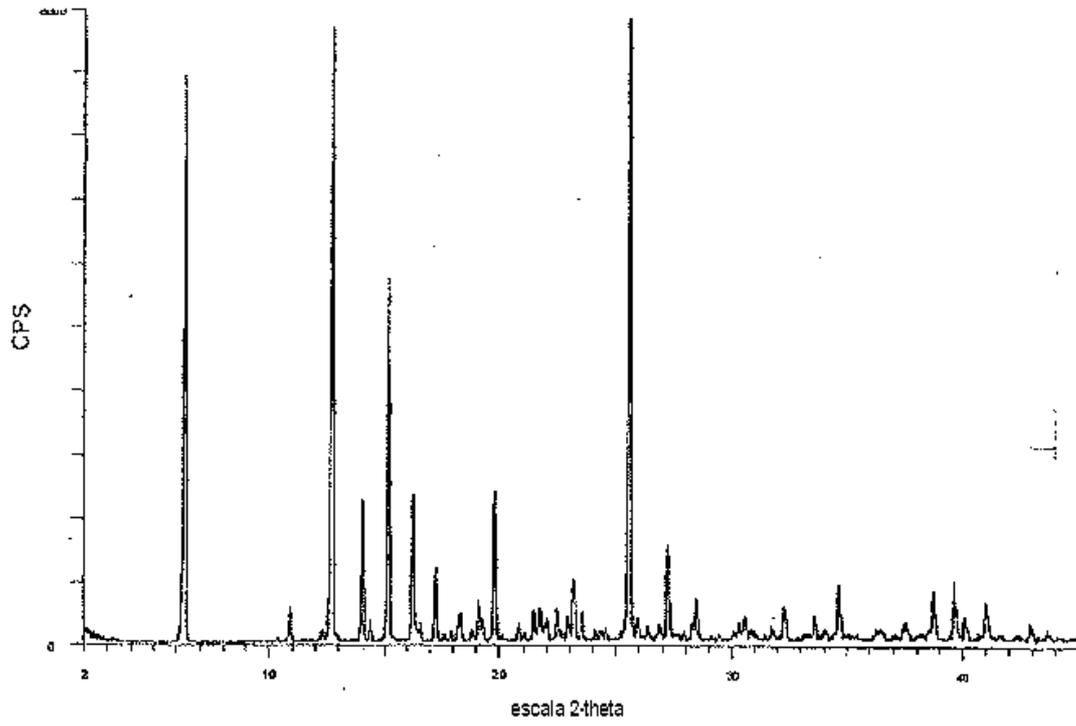


Figura 6

**Termograma de DSC para el di-S-camsilato de
5-[(2R,5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina monohidrato**

