

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 958**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08718011 .3**
96 Fecha de presentación: **19.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2120950**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Uso de derivados de quinolina en el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:
21.03.2007 GB 0705424
26.06.2007 GB 0712390

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
BRUTON, GORDON;
ORLEK, BARRY, SIDNEY y
STEMP, GEOFFREY

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 958 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

Uso de derivados de quinolina en el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

5 El tratamiento eficaz del dolor es una preocupación permanente para la medicina que requiere muchos enfoques farmacéuticos diferentes para adaptarse a la causa del dolor y al paciente individual.

10 Dolor en sí mismo es un término amplio e incluye muchos tipos diferentes de dolor, por ejemplo: dolor agudo causado por daños en los tejidos, por infección y/o por inflamación; dolor crónico; dolor somático que se origina en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos o nervios; dolor visceral que se origina en los órganos y cavidades internas del cuerpo; dolor del miembro fantasma; y dolor neuropático que puede aparecer como resultado de lesiones o de enfermedad del propio tejido nervioso.

Cualquier compuesto farmacéutico eficaz en el tratamiento de uno o más de estos tipos de dolor es por tanto de gran valor para controlar los efectos físicos y fisiológicos de estas enfermedades.

15 El dolor visceral es una de las formas más comunes de dolor producido por enfermedad y una de las razones más frecuentes por la que los pacientes buscan atención médica. El dolor visceral se asocia comúnmente con el síndrome del intestino irritable (IBS), cuyas características más frecuentes son el dolor y malestar abdominal recurrentes, la alteración de los hábitos intestinales y una fuerte predominancia en las mujeres. La definición y criterios para el IBS han sido formalizados por los criterios Rome III, Drossman *et al.*, J. Gastrointestin Liver Dis. 2006; 15(3): 237-241.

20 Se conocen muchos compuestos farmacéuticos que tienen algún efecto en el tratamiento del IBS, Tack *et al.*, Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24: 183-205. Por ejemplo, el alosetrón es un antagonista de 5-HT₃ que se sabe que es eficaz en el tratamiento del dolor y malestar abdominales y de los síntomas relacionados con el intestino en pacientes femeninos de IBS, Camilleri *et al.*, Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 1149-1159.

25 En adición, la amitriptilina es un fármaco antidepresivo tricíclico que ha sido utilizado como tratamiento del IBS. Un estudio de Poitras *et al.*, Digestive Diseases and Sciences 2002; 47(4): 914-920, sugirió que la amitriptilina era eficaz para reducir la sintomatología clínica del IBS y que esta mejoría clínica estaba correlacionada con la modulación de la percepción del dolor visceral.

30 La gabapentina se utiliza ampliamente como medicación para aliviar el dolor. Además, se ha demostrado que la gabapentina reduce los umbrales sensoriales rectales por medio de la atenuación de la sensibilidad rectal a la distensión y de la mejora de la funcionalidad rectal en los pacientes de IBS con diarrea predominante, Lee *et al.*, Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22: 981-988.

35 La inflamación es una causa común de dolor agudo. El celecoxib es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se une selectivamente a la isoforma COX-2 de la ciclooxigenasa con el fin de reducir la inflamación y de este modo tratar el dolor inflamatorio agudo. Los estudios clínicos han demostrado que el celecoxib es eficaz en el tratamiento del dolor agudo y del dolor inflamatorio asociado con la osteoartritis y la artritis reumatoide, Clemett and Goa, Drugs 2000; 59(4): 957-980.

40 Comúnmente se utilizan modelos animales de la enfermedad humana para predecir la eficacia de un compuesto farmacéutico de ensayo en el tratamiento de los seres humanos. Un modelo animal de este tipo es el modelo de dolor visceral por aceite de mostaza intra-rectal descrito por Laird *et al.* en Pain 2001; 92: 335-342. El aceite de mostaza ha sido utilizado en una variedad de modelos conscientes y anestesiados para provocar dolor o estimular las rutas nociceptivas.

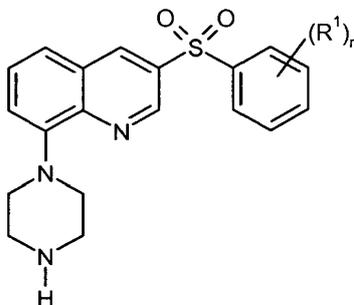
45 Un modelo animal útil para el dolor inflamatorio es el modelo de inflamación inducida por el Adyuvante Completo de Freund (FCA). Un modelo similar que utiliza carragenina en lugar de FCA, está descrito por Clayton *et al.* en Br. J. Pharmacol. 1997; 120, 219P. Midiendo la hipersensibilidad 24 horas después de la inyección intra-plantar de FCA, se puede evaluar la eficacia de un analgésico potencial para reducir la hipersensibilidad inducida por FCA en un modelo de dolor inflamatorio a corto plazo. Alternativamente, midiendo la hipersensibilidad después de la inyección intra-articular de FCA en la rodilla izquierda durante un tiempo más largo, por ejemplo 13 a 17 días después de la inyección, se puede evaluar la eficacia de un analgésico potencial para reducir la hipersensibilidad inducida por FCA en un modelo de dolor articular como dolor inflamatorio crónico. La inyección intra-articular de FCA en la rodilla en lugar de la inyección intra-plantar hace al modelo de dolor articular de dolor inflamatorio crónico más fisiológicamente relevante para la enfermedad inflamatoria humana crónica, por ejemplo la artritis, una enfermedad dolorosa en los seres humanos que afecta a menudo a la articulación de la rodilla.

50 Un modelo útil para el dolor neuropático es el modelo, mediante lesión por constricción crónica (CCI), de dolor neuropático inducido por daño del nervio en ratas (Kajander, KC *et al.* (1990) Peptides, 11, 719-728; Wakisaka, S *et al.* (1992) Brain Research 598 (1-2), 349-352; Mao, J *et al.* (1993) J. Neurophysiol., 70, 470-481).

Es por lo tanto un objeto de la presente invención encontrar compuestos farmacéuticos alternativos para uso en el tratamiento del dolor y/o del síndrome del intestino irritable (IBS).

Sumario de la invención

- 5 En un primer aspecto de la invención se proporciona por tanto un método de tratamiento del dolor en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 R^1 representa un átomo de halógeno; y
n representa 0, 1, 2 o 3.

En una realización de la invención, R^1 representa un átomo de flúor.

En otra realización de la invención, n representa 0 o 1.

En una realización particular de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es 3-fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 En otra realización particular de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se sabe que la 3-fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina y la 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina tienen actividad antagonista del receptor 5-HT₆ y están descritas en el documento WO 03/080580, véase los ejemplos 2, 7, 16, 51 y 52.

- 20 En otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento del dolor inflamatorio en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 La causa de dicho dolor inflamatorio puede ser la osteoartritis o la artritis reumatoide. Se proporciona por tanto en una realización de la invención, un método de tratamiento del dolor articular crónico asociado con la osteoartritis o con la artritis reumatoide en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 En otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento del dolor neuropático en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento del dolor visceral en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, el dolor visceral se asocia con el síndrome del intestino irritable.

- 35 En otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento del síndrome del intestino irritable en los mamíferos, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, el mamífero que necesita dicho tratamiento es un ser humano y es mujer.

- 40 En otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento del dolor de cabeza, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos y características opcionales de la invención se indican en las reivindicaciones adjuntas.

La base libre de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina y la sal hidrocloreto de 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina se denominan a lo largo de esta solicitud SB742457 y SB792988A respectivamente. En todos los experimentos en los que se usó SB742457, dicho SB742457 se utilizó como la forma polimórfica II de la base libre (véase el documento WO 03/080580, Ejemplo 52).

Como se usa en esta memoria, el término "dolor" se refiere a cualquier sensación desagradable que es percibida por el individuo e incluye, dolor agudo, dolor crónico, dolor somático (que se origina en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos o nervios), dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, dolor de cabeza por tensión y cefaleas en brotes, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor de lumbago y dolor de cuello, dolor asociado con esguinces y distensiones, dolor mantenido simpáticamente; miositis, dolor asociado con la gripe o con otras infecciones víricas, tales como el resfriado común, dolor asociado con la fiebre reumática, dolor asociado con isquemia de miocardio, dolor postoperatorio, dolor por la quimioterapia para combatir el cáncer, cefalea, dolor de muelas y dismenorrea.

Como se usa aquí, el término "dolor inflamatorio" se refiere a cualquier tipo de dolor que resulta de la inflamación de tejidos corporales e incluye, la inflamación que resulta de daños en los tejidos blandos o de una infección.

Como se usa aquí, el término "dolor neuropático" se refiere a cualquier tipo de dolor que resulta de una lesión o enfermedad en el propio tejido nervioso e incluye: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia inespecífica, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino y dolor producido por traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía de la columna vertebral, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o un déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Como se usa aquí, el término "dolor visceral" se refiere a cualquier tipo de dolor que se origine desde las cavidades u órganos internos del cuerpo e incluye el dolor que se origina en el intestino.

Como se usa aquí, el término "síndrome del intestino irritable" (IBS) se define según los criterios de diagnóstico de Roma III cuando los criterios se cumplen durante los 3 últimos meses con aparición de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico. Los criterios de diagnóstico de Roma III para IBS son los siguientes:

- Dolor o malestar abdominal recurrente (donde malestar significa una sensación desagradable no descrita como dolor) al menos 3 días al mes durante los últimos 3 meses asociada con 2 o más de los siguientes síntomas:
 1. Mejora con la defecación;
 2. Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las heces;
 3. Comienzo asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

Otros síntomas que no son esenciales pero apoyan el diagnóstico de IBS incluyen:

- Frecuencia de heces anormales (más de 3 movimientos de intestino/día o menos de 3 movimientos de intestino/semana);
- Forma anormal de las heces (heces grumosas/duras o heces blandas y líquidas);
- Defecación anormal (esfuerzos de defecación, urgencia, o sensación de movimiento de intestino incompleto);
- Heces con moco;
- Hinchazón o sensación de distensión abdominal.

Como se usa aquí, el término "dolor de cabeza" se refiere a cualquier sensación desagradable que se localiza en la cabeza de un individuo e incluye, migraña, dolor de cabeza por tensión y cefaleas en brotes.

Lista de Figuras

La Figura 1 muestra el efecto de SB742457 frente a celecoxib administrado oralmente, sobre la hipersensibilidad en el dolor articular de la rata del modelo de dolor inflamatorio crónico. Se administraron el vehículo (metilcelulosa al 1 %), el SB742457 y el celecoxib mediante sonda oral durante el tiempo indicado después de una inyección intra-articular de 150 µl de FCA en la rodilla izquierda. Se calcularon los datos de carga de peso en la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral. Se utilizaron 10 animales por grupo. Todos los datos se

expresan como la media \pm s.e.m (error estándar de la media). Se realizó el análisis estadístico utilizando ANOVA seguido por comparaciones post-hoc de Duncan ($p < 0,05$ considerado significativo, véase la Tabla 2).

5 La Figura 2 muestra el área bajo la curva (AUC) para el vehículo, para cada dosis de SB742457 y para 30 mg/kg de celecoxib, como se representa en la Figura 1. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. *** indica $p < 0,001$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB742457 y con celecoxib utilizando ANOVA y comparaciones post-hoc de Duncan ($p < 0,05$ considerado significativo).

10 La Figura 3 muestra el efecto de SB792988A frente a celecoxib administrado oralmente, sobre la hipersensibilidad en el dolor articular de la rata del modelo de dolor inflamatorio crónico. Se administraron el vehículo (metilcelulosa al 1 %), el SB792988A y el celecoxib mediante sonda oral durante el tiempo indicado después de una inyección intra-articular de 150 μ l de FCA en la rodilla izquierda. Se calcularon los datos de carga de peso en la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral. Se utilizaron 10 animales por grupo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. Se realizó el análisis estadístico utilizando ANOVA seguido por comparaciones post-hoc de Duncan ($p < 0,05$ considerado significativo, véase la Tabla 3).

15 La Figura 4 muestra el área bajo la curva (AUC) para el vehículo, para cada dosis de SB792988A y para 30 mg/kg de celecoxib, como se representa en la Figura 1. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. * indica $p < 0,05$, ** indica $p < 0,01$ y *** indica $p < 0,001$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB792988A y con celecoxib utilizando ANOVA y comparaciones post-hoc de Duncan ($p < 0,05$ considerado significativo).

20 La Figura 5 muestra el efecto de SB742457 administrado oralmente sobre la hipersensibilidad en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata. Se administraron el vehículo (metilcelulosa al 1%), el SB742457, y el celecoxib mediante sonda oral durante 24 horas después de una inyección intraplantar de 100 μ l de FCA en la garra trasera izquierda. Se calcularon los datos de carga de peso en la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral. Se utilizaron 7 animales por grupo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. *
25 indica $p < 0,05$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB742457 y con celecoxib utilizando ANOVA y la prueba LSD de Fischer ($p < 0,05$ considerado significativo).

30 La Figura 6 muestra el efecto de SB792988A frente a SB399885A (otro compuesto que se sabe que tiene actividad antagonista del receptor 5-HT₆, véase el documento WO 02/18358, Ejemplo 2) administrado oralmente, sobre la hipersensibilidad en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata. Se administraron el vehículo (metilcelulosa al 1%), el SB792988A, el SB399885A y el celecoxib mediante sonda oral durante 24 horas después de la inyección intraplantar de 100 μ l de FCA en la garra trasera izquierda. Se calcularon los datos de carga de peso en la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral. Se utilizaron 7 animales por grupo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. * indica $p < 0,05$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB792988A, con SB399885A y con celecoxib utilizando
35 ANOVA y la prueba LSD de Fischer ($p < 0,05$ considerado significativo).

40 La Figura 7 muestra el efecto de alosetrón administrado subcutáneamente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta a la inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas machos Sprague Dawley. Se administraron por inyección subcutánea el vehículo (solución salina) y el alosetrón 15 minutos antes de la inyección intrarrectal de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina). Se utilizaron 10 animales por grupo. Se contaron los comportamientos de dolor durante 25 minutos después de la inyección de aceite de mostaza y se expresaron como porcentaje de la respuesta de los tratados con vehículo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con alosetrón utilizando una prueba ANOVA de análisis simple y una prueba post hoc de Dunnett.

45 La Figura 8 muestra el efecto de la gabapentina administrada subcutáneamente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta a la inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas machos Sprague Dawley. Se administraron por inyección subcutánea el vehículo (1-metil-2-pirrolidona al 10 % en solución salina) y la gabapentina 15 minutos antes de la inyección intrarrectal de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina). Se utilizaron 10 animales por grupo. Se contaron los comportamientos de dolor durante 25 minutos después de la inyección de aceite de mostaza y se expresaron como porcentaje de la respuesta de los tratados con vehículo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con gabapentina utilizando una prueba ANOVA de análisis simple y una prueba post hoc de Dunnett.

50 La Figura 9 muestra el efecto de la amitriptilina administrada subcutáneamente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta a la inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas machos Sprague Dawley. Se administraron por inyección subcutánea el vehículo (solución salina) y la amitriptilina 15 minutos antes de la inyección intrarrectal de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina). Se utilizaron 10 animales por grupo. Se contaron los comportamientos de dolor durante 25 minutos después de la inyección de aceite de mostaza y se expresaron como porcentaje de la respuesta de los tratados con vehículo.

Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. * indica $p < 0,05$, ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con amitriptilina utilizando una prueba ANOVA de análisis simple y una prueba post hoc de Fischer.

5 La Figura 10 muestra el efecto de SB742457 administrado oralmente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta a la inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas machos Sprague Dawley. Se administraron mediante sonda oral el vehículo (metilcelulosa al 1 % en agua) y el SB742457 60 minutos antes de la inyección intrarrectal de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina). Se utilizaron 10 -20 animales por grupo. Se contaron los comportamientos de dolor durante 25 minutos después de la inyección de aceite de mostaza y se expresaron como porcentaje de la respuesta de los tratados con vehículo. ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB742457 utilizando una prueba ANOVA de análisis simple y una prueba post hoc de Dunnett.

15 La Figura 11 muestra el efecto de SB792988A administrado oralmente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta a la inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas machos Sprague Dawley. Se administraron mediante sonda oral el vehículo (metilcelulosa al 1 % en agua) y el SB792988A 60 minutos antes de la inyección intrarrectal de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina). Se utilizaron 10 -20 animales por grupo. Se contaron los comportamientos de dolor durante 25 minutos después de la inyección de aceite de mostaza y se expresaron como porcentaje de la respuesta de los tratados con vehículo. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. * indica $p < 0,05$, ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística de los animales tratados con vehículo frente a los tratados con SB792988 utilizando una prueba ANOVA de análisis simple y una prueba post hoc de Dunnett.

25 La Figura 12 muestra el efecto de SB742457 administrado oralmente sobre el comportamiento del dolor producido en respuesta al modelo de dolor neuropático por CCI en ratas. Se expuso el nervio ciático de la pata izquierda de la rata a nivel medio del muslo y se cerró la herida y se aseguró con grapas. Los animales con operación Sham (simulada) se sometieron a la misma técnica quirúrgica excepto que no se ligó el nervio. Se evaluó la presencia de alodinia mecánica (táctil) utilizando la aplicación manual de monofilamentos de pelos de Von Frey y se mantuvo la neuropatía como una línea base estable hasta el día 23 post-cirugía, cuando los animales se distribuyeron aleatoriamente y se les administró después crónicamente o SB742457 (10 mg/kg b.i.d. po), o gabapentina (30 mg/kg b.i.d. po) o vehículo (metilcelulosa al 1 %; b.i.d. po) durante 8 días (días 26-33 post-cirugía). Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. * indica $p < 0,1$, ** indica $p < 0,01$ después de la comparación estadística entre los animales sometidos a CCI tratados con SB742457 y los tratados con vehículo utilizando una prueba ANOVA de análisis simple ($P < 0,05$ considerado significativo).

30 La Figura 13 muestra el área bajo la curva (AUC) para el vehículo, para cada dosis de SB742457 (10 mg/kg b.i.d. po), para la gabapentina (30 mg/kg b.i.d. po) o para el vehículo (metilcelulosa al 1%; b.i.d. po), como se representa en la Figura 12. Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. + indica $p < 0,05$ después de la comparación estadística entre los grupos de SB742457 y los grupos CCI y Sham de vehículo. Se realizaron los cálculos de AUC con Excel y se realizó el análisis estadístico utilizando ANOVA de análisis simple seguido por la prueba post-hoc LSD de Fischer (Statistica Version 6) para comparar los grupos CCI y Sham tratados con vehículo con los grupos tratados con el fármaco ($P < 0,05$ considerado significativo).

Descripción

40 Los modelos de dolor inflamatorio por FCA en la rata se validaron utilizando el AINE celecoxib como un control positivo cuando se ensaya el efecto de la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (SB742457) y de la sal hidrocloreto de 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina (SB792988A). El celecoxib redujo la hipersensibilidad al dolor articular crónico producido por la inyección intra-articular de FCA en comparación con el vehículo cuando se usó en el modelo de dolor inflamatorio crónico en la rata. El celecoxib también redujo la hipersensibilidad inducida por la inyección intraplantar de FCA.

Estas observaciones validan por tanto estos modelos como predictores útiles de compuestos que probablemente tienen un efecto sobre el dolor inflamatorio en cualquier mamífero, incluyendo los seres humanos.

50 Cuando se utilizaron en los modelos de dolor inflamatorio por FCA en la rata, los fármacos SB742457 y SB792988A produjeron reducciones importantes en la hipersensibilidad al dolor articular crónico y también en la hipersensibilidad inducida por la inyección intraplantar de FCA, comparables a las observadas con el control positivo de celecoxib. Por comparación con el celecoxib en los modelos de dolor inflamatorio por FCA en la rata, es por tanto probable que SB742457 y SB792988A tengan efectos beneficiosos sobre el dolor inflamatorio en otros mamíferos, incluyendo los seres humanos.

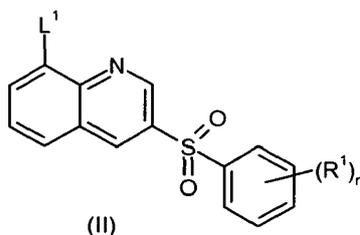
55 El modelo de dolor visceral producido por aceite de mostaza intrarrectal en la rata se validó mediante el pre-tratamiento de las ratas con alosetrón, gabapentina o amitriptilina, que son eficaces para tratar el IBS y el dolor visceral asociado con el IBS en los seres humanos. El pre-tratamiento con alosetrón, gabapentina o amitriptilina produjo una reducción significativa en el número de comportamientos relacionados con el dolor visceral en comparación con los animales tratados con vehículo, validando así este modelo como un predictor útil de los

compuestos que probablemente tienen un efecto sobre el dolor visceral y el dolor visceral asociado con el IBS en los seres humanos.

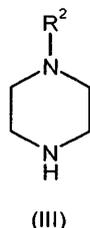
5 Cuando se utilizaron en el modelo de dolor visceral por aceite de mostaza intrarrectal en la rata, los fármacos SB742457 y SB792988A produjeron reducciones importantes en los comportamientos relacionados con el dolor visceral, comparables a las observadas con alosetrón, gabapentina o amitriptilina. Por comparación con alosetrón, gabapentina y amitriptilina, es por tanto probable que los fármacos SB742457 y SB792988A tengan efectos beneficiosos sobre el dolor visceral y el dolor visceral asociado con el IBS en otros mamíferos, incluyendo los seres humanos.

10 El modelo de lesión por constricción crónica (CCI) es un modelo de dolor neuropático inducido por el daño al nervio en las ratas. Se cree que el modelo CCI incluye mecanismos, que contribuyen al dolor neuropático tal como la sensibilización central (espina dorsal) (Kajander, KC *et al.* (1990) *Peptides*, **11**, 719-728; Wakisaka, S *et al.* (1992) *Brain Research* **598** (1-2), 349-352; Mao, Jet *et al.* (1993) *J. Neurophysiol.*, **70**, 470-481). Se cree también que el componente periférico está implicado en el modelo CCI debido a la inflamación que surge en el sitio de unión al nervio (Basbaum, Al *et al.* (1991) *Pain* **47**, 359-367). El fármaco SB742457 redujo significativamente la alodinia mecánica inducida por CCI antes de 1 hora desde la administración, y esta reducción se mantuvo durante todo el período de administración. Es por tanto probable que el SB742457 tenga efectos beneficiosos sobre el dolor neuropático en otros mamíferos, incluyendo los seres humanos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



20 con un compuesto de fórmula (III)

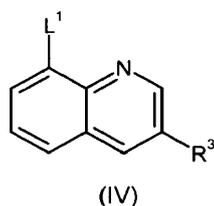


25 en la que R¹ y n son como se han definido antes, R² representa un grupo protector de N o hidrógeno y L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo cloro, yodo, o, cuando R² es H, flúor) o un grupo trifluorometilsulfonilo, y después, si es necesario, separar un grupo R² protector de N. El grupo protector de N utilizado puede ser cualquier grupo convencional, por ejemplo t-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo. Otros grupos protectores de N que se pueden utilizar incluyen metilo.

30 El procedimiento anterior se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio, níquel o cobre, por ejemplo, una mezcla de una fuente de paladio tal como Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado tal como (R)-, (S)- o (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o (2-diciclohexilfosfanilfenil)-dimetilamina o 1,1'-bis-difenilfosfinoferroceno junto con una base adecuada tal como t-butóxido sódico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano.

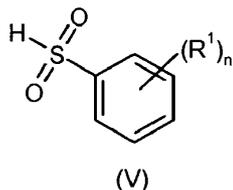
Cuando L¹ es flúor, la reacción anterior se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, con un disolvente adecuado tal como n-propanol y a una temperatura adecuada tal como 100 °C.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



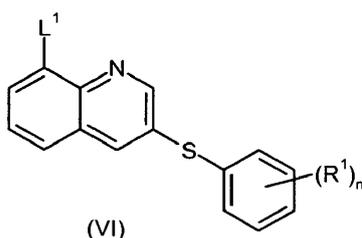
35

con la sal de sodio de un compuesto de la fórmula (V):



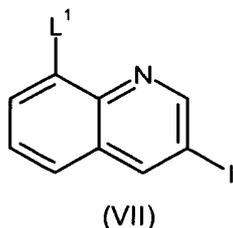
- 5 en la que L^1 representa flúor o cloro, R^1 y n son como se han definido antes y R^3 representa yodo o bromo; en presencia de un ligando de diamina tal como etilendiamino-tetraacetato (EDTA) o *N,N'*-dimetiletildiamina, un catalizador metálico tal como yoduro de cobre (CuI), una base tal como diisopropilamina, y un disolvente polar aprótico tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o hexametilfosforotriamida.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden sintetizar también oxidando un compuesto de la fórmula (VI):

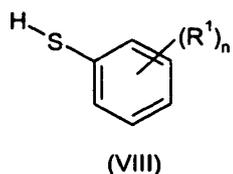


- 10 con un oxidante adecuado tal como peroxifalato de monomagnesio, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o monopersulfato de potasio.

Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



con un compuesto de la fórmula (VIII):



- 15 en la que L^1 , R^1 y n son como se han definido antes, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o fosfato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida anhidra o etilenglicol, opcionalmente en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I).

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar en algunas circunstancias sales de adición de ácido, por ejemplo la sal hidrocloreto de 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina (SB792988A). Se apreciará que para su uso en medicina, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1.977, 66, 1-19. Las sales se pueden preparar a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico.

- 30 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente pueden estar solvatados, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como los compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

5 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, normalmente se adapta para la administración oral, parenteral o rectal y, para ello, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para perfusión o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.

10 Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

15 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes, y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales.

20 Para la administración parenteral se preparan formas farmacéuticas unitarias fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de llenarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la
25 composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan fundamentalmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede efectuar por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

30 La composición puede contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferiblemente de 10 % a 60 % en peso, del producto activo, dependiendo del método de administración.

La dosis del compuesto que se usa en el tratamiento de los trastornos mencionados aquí variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de
35 0,05 a 200 mg, por ejemplo de 5 a 35 mg; y dichas dosis unitarias se administrarán preferiblemente una vez al día, aunque puede ser necesaria la administración más de una vez al día; y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas, meses, o incluso años. En adición, dicha terapia se puede administrar a demanda, profilácticamente, o de forma continua durante un período de tiempo hasta que el paciente no necesite más tratamiento. Un ejemplo de un régimen de administración adecuado sería una dosis de 5, 15 o 35 mg una vez al día
40 administrada profilácticamente, o de forma continua durante un período de tiempo hasta que el paciente no necesite más tratamiento.

Indicaciones clínicas

Se cree que los compuestos de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en el tratamiento de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor somático (que se origina en ligamentos,
45 tendones, huesos, vasos sanguíneos o nervios), dolor articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, dolor de cabeza por tensión y cefaleas en brotes, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor de lumbago y dolor de cuello, dolor asociado con esguinces y distensiones, dolor mantenido simpáticamente; miositis, dolor asociado con la gripe o con otras infecciones víricas, tales como el resfriado común, dolor asociado con la fiebre reumática, dolor
50 asociado con isquemia de miocardio, dolor postoperatorio, dolor por quimioterapia para combatir el cáncer, cefaleas, dolor de muelas y dismenorrea.

Las afecciones de dolor articular crónico incluyen artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

55 El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia inespecífica, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética,

neuralgia del trigémino y dolor producido por traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía de la columna vertebral, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Además, las afecciones de dolor neuropático incluyen el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas, tales como "hormigueo" (parestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuado después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o un déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Otras condiciones que podrían ser tratadas potencialmente por los compuestos de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pero que no son parte de la invención incluyen fiebre, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades con función anormal de las plaquetas (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas), impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por un metabolismo o una reabsorción ósea anormales; efectos secundarios hemodinámicos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y de los inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), enfermedades cardiovasculares; enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, neurodegeneración que sigue a un traumatismo, acúfenos, dependencia de un agente inductor de dependencia, tal como los opioides (por ejemplo morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina; complicaciones de la diabetes de tipo I, disfunción renal, disfunción hepática (por ejemplo, hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), cáncer de colon, vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. La depresión y el alcoholismo también se podrían tratar potencialmente por los compuestos de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los cuadros inflamatorios incluyen afecciones de la piel (p. ej. quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, dermatitis alérgicas, psoriasis), meningitis, enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesiones agudas en el tejido ocular (p. ej. conjuntivitis), trastornos pulmonares inflamatorios (p. ej. asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumopatía de los avicultores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad de las vías respiratorias); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos y otras afecciones con un componente inflamatorio, tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sorcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Debe entenderse que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico, a menos que se indique explícitamente otra cosa.

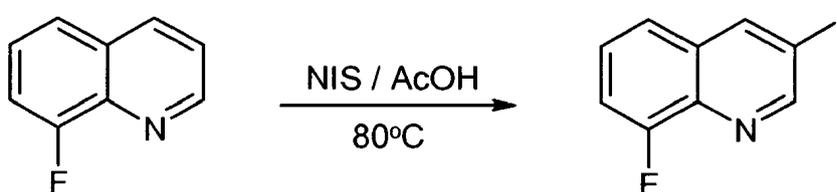
Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina, pero no se pretende que sea limitante.

Los espectros de resonancia magnética protónica (NMR) se registraron en un instrumento Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los patrones de excitación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho.

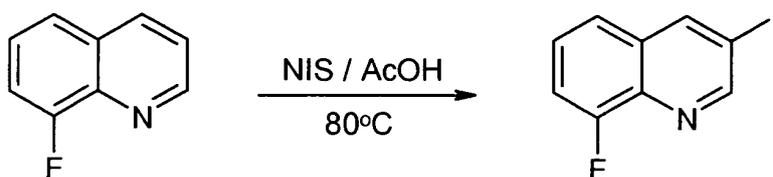
Intermedio 1: 8-Fluoro-3-yodoquinolina



Se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (68,56 g, 305,81 mmol) a una solución de 8-fluoroquinolina (30 g, 203,87 mmol) en ácido acético glacial (AcOH) (129 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 80 °C, bajo N₂ en un CLR (Reactor de laboratorio controlado) de 250 mL.

Después de 24 horas se añadió Na₂SO₃ (15 g) al matraz con H₂O (63 ml) y se agitó la solución, mientras se mantenía a 80 °C durante 1 hora para eliminar el yodo restante. Después de una hora se dejó enfriar la reacción desde 80 °C hasta 22 °C a lo largo de 30 minutos. Una vez que se alcanzaron los 22 °C se separaron los cristales por filtración a vacío y se lavaron con AcOH/H₂O 2:1 (60 ml) y H₂O (3 x 180 mL) y los cristales se arrastraron secos. Se secaron los cristales en una estufa que estaba conectada a una bomba de aceite a 50 °C a presión reducida.

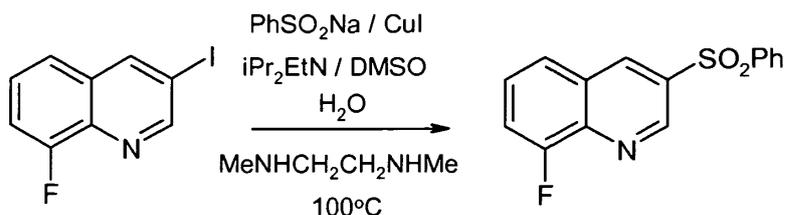
Se sacó la torta de la estufa para obtener el compuesto del título como un sólido pardo claro (38,63 g, 66 %).

Intermedio 1 (procedimiento alternativo): 8-Fluoro-3-yodoquinolina

Se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (229,0 g, 1,018 mol) a una solución en agitación de 8-fluoroquinolina (100,0 g, 0,68 mol) en ácido acético glacial (AcOH) (430 ml). La 8-fluoroquinolina se puede obtener de Orgasynth (www.orgasynth.com). Se calentó la mezcla a casi 80 °C bajo nitrógeno. Después de 23,5 horas se añadieron sulfito de sodio (50,0 g, 0,397 mol) y agua (210 ml) y se volvió a calentar la mezcla hasta casi 80 °C. Después de 1,5 horas se dejó que la mezcla se enfriara hasta cerca de 60-65 °C y se sembró con 8-fluoro-3-yodoquinolina (100 mg). El producto cristalizó pronto y se dejó que la suspensión en agitación se enfriara durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de 1,25 horas se recogió el producto por filtración a vacío. Se lavó el lecho con ácido acético / agua 1:1 (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml). Se secó el lecho durante 5 min y se utilizó el material sin posterior tratamiento.

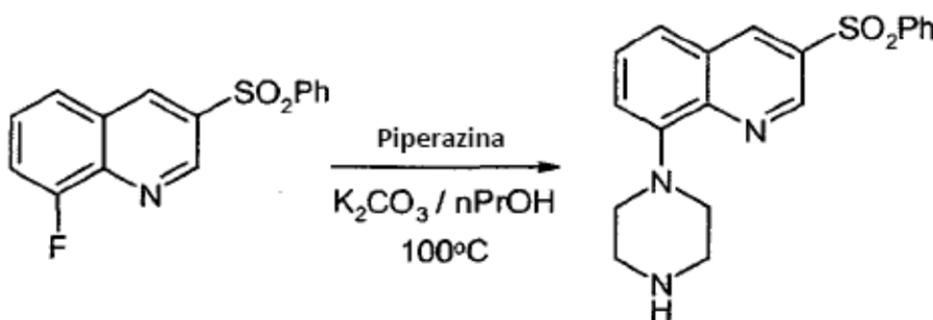
Se secó una muestra del material a vacío a 40-45 °C, para obtener el producto deseado con rendimiento del 75 %.

¹H NMR, D₄ MeOH, 400 MHz, 7,50 ppm (1H, ddd, J 1,5, 7,5 & 11,0 Hz), 7,58 ppm (1H, dt, J 5 & 8 Hz), 7,64 ppm (1H, dd, J 1,0 & 8,5 Hz), 8,78 ppm (1H, t, J 1,5 Hz), 8,99 ppm (1H, d, J 2,0 Hz)

Intermedio 2: 8-Fluoro-3-fenilsulfonilquinolina

Se añadió yoduro de cobre (CuI) (0,7 g) a una solución en agitación de dimetilsulfóxido (50 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina al 85 % (0,92 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min para efectuar la solución. Se añadió agua (20 ml) (reacción exotérmica, los contenidos subieron a 40 °C) y se mantuvieron los contenidos a 40-50 °C. Se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (6,4 ml), sal de sodio de ácido bencenosulfónico (12,0 g) y 8-fluoro-3-yodoquinolina (10,0 g) y la suspensión resultante se calentó bajo nitrógeno a 100 °C, y después se mantuvo a 100 °C durante 12 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C durante 1 hora y después se dejó envejecer durante 5 horas a 20 °C. Se recogió el producto por filtración a vacío y se lavó la torta con dimetilsulfóxido - agua 5:2 v/v (2 x 10 ml) y agua (2 x 20 ml). Se secó el lecho y se secó el producto a vacío a 50 °C, para dar el compuesto del título, 8,04 g, 76 % de rendimiento.

¹H NMR, CDCl₃, 400 MHz, 7,54-7,67 ppm, (5H, m), 7,79 ppm (1H, d, 8,0 Hz), 8,04 ppm (2H, d, 7,5 Hz), 8,86 ppm (1H, s), 9,32 ppm (1H, d, 2,0 Hz).

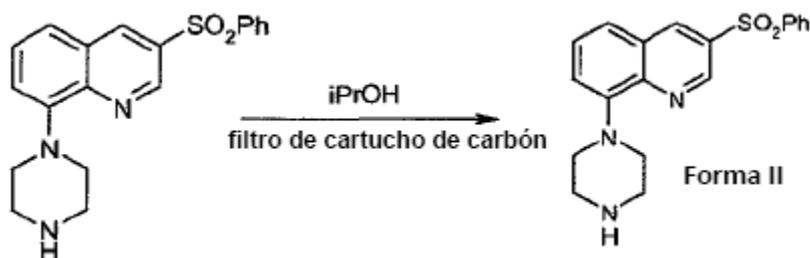
Ejemplo 1a: 3-Fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina Forma III

Se cargó un recipiente con 8-fluoro-3-fenilsulfonilquinolina (20,0 g), piperazina (30,0 g), carbonato de potasio (9,60 g) y n-propanol (40 ml). Se agitó la mezcla y se calentó bajo nitrógeno a 100 °C. Después de 23 h se enfrió la

mezcla de reacción a 95 °C y se sembró con la Forma III de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (20 mg) suspendida en n-propanol (2 x 0,1 ml). (Véase el documento WO 05/040124 para un procedimiento de preparación de la Forma III de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina). Se envejeció la mezcla de reacción a 95 °C durante 15 min y después se enfrió a 30 °C durante 1 hora. Se añadió agua (160 ml) durante 1 hora manteniendo el contenido a 30-34 °C. Se envejeció la suspensión a 30 °C durante 16 horas y después se recogió el producto por filtración a vacío. Se lavó el lecho filtrante con agua / n-propanol 4:1 (2 x 40 ml) y se secó. Se secó el producto a vacío a 50 °C para dar el compuesto del título, 21,25 g, 86 % de rendimiento.

¹H NMR, CDCl₃, 400 MHz, 3,17 ppm (4H, t, J 4,5 Hz), 3,34 ppm (4H, t, J 4,5 Hz), 7,27 ppm (1H, dd, J 2,0 & 7,0 Hz), 7,49-7,60 ppm (5H, m), 8,00-8,02 ppm (2H, m), 8,76 ppm (1H, d, J 2,5 Hz), 9,22 ppm (1H, d, J 2,5 Hz).

10 **Ejemplo 1b: 3-Fenilsulfonil-8-8-piperazin-1-il-quinolina Forma II**



Una mezcla de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina (813 g) e isopropanol (16,3 L) se calentó a 80-82 °C durante 35 min, después se pasó a través de un filtro de carbón vegetal inmovilizado CUNO™ (www.cuno.com), se lavó después el filtro con isopropanol a reflujo (2,4 L). Se calentó el filtrado a reflujo para disolver el sólido que ha cristalizado después de enfriamiento. Se enfrió la solución resultante a 63 °C y se sembró con 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina, Forma II (0,81 g) suspendida en isopropanol (2 x 8 mL). (Véase el documento WO 03/080580 para un procedimiento de preparación de la Forma II de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina). Se envejecieron los contenidos a 63-61 °C durante 15 min, se enfriaron a 22 °C durante 3 horas 45 min y después se envejecieron a 22-21 °C durante 30 min adicionales. Se filtraron los contenidos y se lavó la torta con isopropanol (2 x 1,2 L). La torta se arrastró en seco y se secó entonces a 50 °C a presión reducida para dar la 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina, Forma II, (622 g, 77 %).

Ejemplo 2: Síntesis de 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina

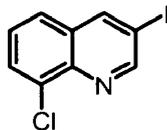
El siguiente ejemplo ilustra la preparación de 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina, pero no se pretende que sea limitante.

25 Los espectros de resonancia magnética protónica (RMN) se registraron en un instrumento Bruker a 250 ó 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los patrones de excitación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que oscila de 25 a 90°C. Cuando se detecta más de un conformero, se registran los desplazamientos químicos para el más abundante.

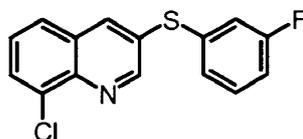
30 Se realizó la cromatografía sobre gel de sílice utilizando un sistema apropiado de disolventes de elución.

La siguiente Tabla 1 lista algunas abreviaturas:

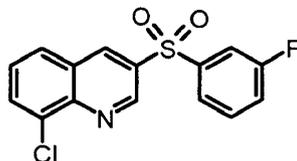
EtOAc	acetato de etilo
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
MeOH	metanol
EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
DMSO	dimetilsulfóxido
DCE	1,2-dicloroetano
MMPP	monoperoxifalato de magnesio hexahidrato

Intermedio 1: 8-Cloro-3-yodoquinolina

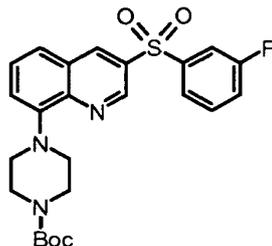
5 A 8-cloroquinolina (49,4 g, 301,95 mmol, Acros) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L se añadió ácido acético (300 ml). Se añadió N-yodosuccinimida (67,94 g, 301,95 mmol, Avocado) en porciones a la solución en agitación y se calentó la mezcla después a 70 °C (temperatura interna) durante 18 h. La mezcla negra se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a vacío (temperatura del baño 40 °C). Se añadió diclorometano (600 ml) y se lavó la solución con tiosulfato de sodio al 10 % p/v acuoso (2 x 300 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a vacío (temperatura del baño 40 °C). Se recristalizó el residuo en acetato de etilo y se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (42 g, 48 %).

Intermedio 2: 8-Cloro-3-[(3-fluorofenil)tio]quinolina

15 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L (provisto con un agitador de hélice y un termómetro) con 8-cloro-3-yodoquinolina (intermedio 1, 42 g, 145 mmol), CuI (1,38 g, 7,25 mmol, Aldrich), K₃PO₄ (61,7 g, 290 mmol, BDH), etilenglicol (500 ml, Aldrich) y finalmente 3-fluorobencenotiol (27,9 g, 218 mmol, Fluorochem). Se calentó después la mezcla a 65 °C (temperatura interna) y se agitó durante 18 h. Después de este tiempo la LCMS y la TLC indicaron aproximadamente un 20 % de material de partida sin reaccionar. Se añadió una porción adicional de 3-fluorobencenotiol (0,3 equivalentes) y se continuó calentando durante 4 h. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron agua (500 ml) y DCM (500 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min y se separó la capa orgánica. Se añadió carbón vegetal a la capa orgánica y se agitó la mezcla durante 20 min después se filtró y se lavó con agua (300 ml). Se concentró la capa orgánica a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (43 g).

Intermedio 3: 8-Cloro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]quinolina

25 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L (provisto con un agitador de hélice y un termómetro) se añadió 8-cloro-3-[(3-fluorofenil)tio]quinolina (intermedio 2, 42 g, 145 mmol) y DCM (500 ml)/MeOH (100 ml). Se añadió después a esta solución MMPP en porciones (161,7 g, 80 % tec., 326,9 mmol, Avocado) (10 porciones) mientras se mantenía una temperatura interna inferior a 25 °C. Una vez que se completó la adición se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió entonces una solución de sulfito de sodio acuoso al 10 % p/v (500 ml) a lo largo de 30 min (temperatura interna inferior a 35 °C) y después se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y después se concentró a 300 ml. Se agitó esta mezcla a 0 °C (baño de hielo) durante 30 min y se filtró, lavando la torta del filtro con DCM frío (100 ml). Se secó la torta del filtro a vacío a 40 °C durante 4 h para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35,7 g, 76,5 %).

Intermedio 4: 4-{3-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-8-quinolinil}-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

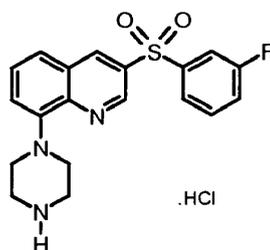
35 A una solución de 8-cloro-3-[(3-fluorofenil)sulfonil]quinolina (intermedio 3, 25 g, 77,88 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (1 L) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L, se añadió 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (15,96 g, 85,67 mmol), t-butoxido de sodio (10,48 g, 109 mmol), tris-dibencilidenacetona-dipaladio (0)

(2,14 g, 2,34 mmol) y 2'-(diclohexilfosfanil)-N,N-dimetil-2-bifenilamina (2,76 g, 7,01 mmol). Se adaptó un agitador de hélice y se calentó la mezcla a 60 °C (temperatura interna) durante 18 h. Se observó aproximadamente el 10 % de conversión en el producto deseado, por eso se añadieron *tris*-dibencilidenacetona-dipaladio (0) (2 mol %) y 2'-(diclohexilfosfanil)-N,N-dimetil-2-bifenilamina (6 mol %) adicionales y se calentó la mezcla a 60 °C durante 2 días más. El análisis por LCMS indicó que la reacción había progresado hasta completarse. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a vacío y se secó a vacío durante 2 días. Se purificó el producto crudo por cromatografía (cartucho de gel de sílice Flash 75) eluyendo con acetato de etilo - hexano 1:4 después acetato de etilo - hexano 1:3 para dar el compuesto del título (20 g, 55 %).

El paladio residual se pudo eliminar convenientemente del compuesto del título utilizando el siguiente procedimiento representativo:

Se disolvió el compuesto del título (5,5 g) en tolueno (30 ml) y se añadió una solución de L-cisteína (2,8 g) en agua (40 ml). Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se separaron entonces las fases y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Las fases orgánicas reunidas se agitaron entonces de nuevo con una solución de cisteína (2,8 g) en agua (40 ml) a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se separó la fase de tolueno, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. Se precipitó el producto en éter y después se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante la noche, rendimiento 5,4 g.

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina



Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 330 mL) a 4-{3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-quinolinil}-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 4, 30 g, 63,7 mmol, pre-tratado de una manera similar a la descrita antes para eliminar los residuos de paladio). Se añadió otra alícuota de 1,4-dioxano (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se recogió el polvo amarillo resultante por filtración y se lavó con 1,4-dioxano frío (2 x 150 ml) y éter (200 ml). El material resultante se recristalizó en isopropanol-agua como sigue. Se disolvió el compuesto en una mezcla hirviente de isopropanol (1050 ml) y agua (125 ml) después se evaporó la solución a la mitad de su volumen inicial. Se añadió isopropanol hirviente (500 ml) y se redujo el volumen de nuevo a la mitad por evaporación. Se enfrió la solución resultante con ayuda de un refrigerador. Se recogió el sólido amarillo obtenido por filtración y se lavó con isopropanol frío (2 x 150 ml) y éter (2 x 250 ml), después se secó en una estufa a vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (23,6 g, 91 %).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ_H 3,32 (4H, m, solapado con la señal del agua), 3,56 (4H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,60-7,74 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 9,15 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,25 (2H, br s), 9,30 (1H, d, J = 2,4Hz).

Ejemplo 3: Efecto del antagonista de 5HT₆ SB742457 en el dolor articular del modelo de dolor inflamatorio crónico en la rata.

El objetivo de este estudio era examinar si la administración del antagonista de 5HT₆ SB742457 era eficaz para el dolor articular del modelo de dolor inflamatorio crónico en la rata.

Se anestesiaron ratas Random Hooded, de 150-180 g, obtenidas de Charles River UK, con un anestésico gaseoso y se afeitó y se limpió el área que rodea la articulación de la rodilla izquierda y derecha para cirugía aséptica. Se inyectaron los animales con 150 µl de FCA en la articulación de la rodilla izquierda (inyección intra-articular). Inmediatamente se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia en un entorno cálido/oxigenado hasta que se les devolvió a sus jaulas sobre lechos de papel. No hubo ningún otro cuidado post-operación.

Se analizaron las ratas antes de la cirugía y a partir de las 18 h después de la inyección de FCA (como mínimo una vez por semana) en cuanto a carga de peso (g) y diámetro de la articulación (mm). La carga de peso se mide por la capacidad del animal para poner el peso corporal sobre las dos patas traseras en un aparato Dual Channel Weight Averager que se calibró cada día antes del uso utilizando un peso de 100 g (analizador de la capacitancia de la rata - Linton Instruments). Se calcularon los datos de la carga de peso de la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral.

Este estudio fue ciego utilizando: A= metilcelulosa al 1% B= 0,01 mg/kg de SB742457, C= 0,1 mg/kg de SB742457, D= 1 mg/kg de SB427457, E= 10mg/kg de SB742457, F= 30 mg/kg de celecoxib.

Todos los datos se expresaron como la media \pm s.e.m. Los estudios en los que el control positivo, celecoxib, falló en la demostración de una reducción significativa de la hipersensibilidad se consideraron estudios fallidos.

5 Previamente a la inyección intra-articular de FCA en la rodilla izquierda, las ratas presentaron una carga de peso constante. El día 1 post-operación la carga de peso había aumentado de tal modo que la mayor parte del peso corporal se transmitió a la pata contralateral. Este efecto se mantuvo hasta el día 10 y en este punto los animales se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. El día 13 empezó la administración una vez al día de vehículo, de SB742457 o de celecoxib y continuó hasta el día 17 inclusive. El antagonista de 5HT6 SB742457 redujo la hipersensibilidad para el dolor articular del modelo de crónico dolor inflamatorio en las ratas. El efecto observado demostró una reducción, dependiente de la dosis, de la hipersensibilidad, y todas las dosis por encima de 0,1 mg/kg e incluyendo ésta, demostraron una separación significativa del vehículo al menos en un día y las dosis superiores a 10 mg/kg demostraron efectos que no fueron estadísticamente diferentes, en comparación con el control positivo, celecoxib, como se muestra en la Figura 1 y Tabla 2. El área bajo la curva (AUC) para el control y para cada uno de los diferentes grupos de tratamiento se muestra en la Figura 2.

Tabla 2: Estadística de los datos de hipersensibilidad

15 El análisis estadístico para cada uno de los diferentes grupos de tratamiento se realizó utilizando ANOVA seguido por comparaciones post-hoc de Duncan con el vehículo ($p < 0,05$ considerado significativo). Se calculó la AUC utilizando Microsoft Excel.

Tratamiento/Día	13	14	15	17	AUC
0,01 mg/kg de SB742457					
0,1 mg/kg de SB742457				**	
1 mg/kg de SB742457			***	***	***
10 mg/kg de SB742457		**	***	***	***
30 mg/kg de celecoxib	*	***	***	***	***
SB742457 / celecoxib cf. metilcelulosa al 1 %, donde *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$					

20 Estos hallazgos demostraron una acción analgésica del SB742457 en respuesta al dolor inflamatorio. El SB742457 ha demostrado por lo tanto un nivel inesperado de eficacia en un modelo de dolor inflamatorio crónico, sugiriendo plenamente una utilidad potencial para este compuesto en el tratamiento del dolor y en particular, del dolor inflamatorio crónico. Debido a la acción analgésica del SB742457 en el modelo de rata de dolor inflamatorio crónico, también se puede esperar que el SB742457 sea de utilidad en el tratamiento del dolor inflamatorio asociado con la artritis, por ejemplo artritis reumatoide u osteoartritis.

Ejemplo 4: Efecto del antagonista de 5HT6 SB792988A en el dolor articular del modelo de dolor inflamatorio crónico en la rata.

30 El objetivo de este estudio fue examinar si la administración del antagonista de 5HT-6 SB792988A era eficaz para el dolor articular del modelo de dolor inflamatorio crónico en la rata.

35 Se anestesiaron ratas Random Hooded, de 150-180 g, obtenidas de Charles River UK, con un anestésico gaseoso y se afeitó y se limpió el área que rodea la articulación de la rodilla izquierda y derecha para cirugía aséptica. Se inyectaron los animales con 150 μ l de FCA en la articulación de la rodilla izquierda (inyección intra-articular). Inmediatamente se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia en un entorno cálido/oxigenado hasta que se les devolvió a sus jaulas sobre lechos de papel. No hubo ningún otro cuidado post-operación.

40 Se analizaron las ratas antes de la cirugía y a partir de las 18 h después de la inyección de FCA (como mínimo una vez por semana) en cuanto a carga de peso (g) y diámetro de la articulación (mm). La carga de peso se mide por la capacidad del animal para poner el peso corporal sobre ambas patas traseras en un aparato Dual Channel Weight Averager que se calibró cada día antes del uso utilizando un peso de 100 g (analizador de la capacitancia de la rata - Linton Instruments). Se calcularon los datos de carga de peso de la garra trasera y se expresaron como porcentaje de la garra contralateral.

El estudio fue ciego utilizando: A= metilcelulosa al 1%, B= 0,1 mg/kg de SB792988A, C= 1 mg/kg de SB792988A, D= 3 mg/kg de SB792988A, E= 10 mg/kg de SB792988A, F= 30 mg/kg de celecoxib.

45 Todos los datos se expresaron como la media \pm s.e.m. Los estudios en los que el control positivo, celecoxib, falló en la demostración de una reducción significativa de hipersensibilidad se consideraron estudios fallidos.

Previamente a la inyección intra-articular de FCA en la rodilla izquierda, las ratas presentaron una carga de peso constante. El día 1 post-operación la carga de peso había aumentado de tal modo que la mayor parte del peso

corporal se transmitió a la pata contralateral. Este efecto se mantuvo hasta el día 10 y en este punto los animales se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. El día 13 empezó la administración una vez al día de vehículo, de SB792988A o de celecoxib y continuó hasta el día 17 inclusive. El antagonista de 5-HT₆ SB792988A redujo la hipersensibilidad para el dolor articular del modelo de dolor inflamatorio crónico en las ratas. El efecto observado demostró una reducción, dependiente de la dosis, de la hipersensibilidad, y todas las dosis demostraron una separación significativa del vehículo durante varios días y las dosis superiores a 10 mg/kg demostraron efectos que no fueron estadísticamente diferentes, en comparación con el control positivo, celecoxib, como se muestra en la Figura 3. El área bajo la curva para el control y para cada uno de los grupos de tratamiento se muestra en la Figura 4. Se calculó la AUC utilizando Microsoft Excel.

10 **Tabla 3: Estadística de los datos de hipersensibilidad**

El análisis estadístico para cada uno de los diferentes grupos de tratamiento se realizó utilizando ANOVA seguido por comparaciones post-hoc de Duncan con el vehículo (p<0,05 considerado significativo).

Tratamiento/Día	13	14	15	16	17
0,1 mg/kg de SB792988A	*				*
1 mg/kg de SB792988A		*			*
3 mg/kg de SB792988A	**		***	*	***
10 mg/kg de SB792988A		***	***	***	***
30 mg/kg de celecoxib		*	***	***	***
SB792988A / celecoxib cf. metilcelulosa al 1%, donde * = p < 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001					

15 Estos hallazgos demostraron una acción analgésica del SB792988A en respuesta al dolor inflamatorio. El SB792988A ha demostrado por lo tanto un inesperado nivel de eficacia en un modelo de dolor inflamatorio crónico, sugiriendo plenamente una utilidad potencial para este compuesto en el tratamiento de dolor y en particular, del dolor inflamatorio crónico. Debido a la acción analgésica del SB792988A en el modelo de rata de dolor inflamatorio crónico, también se puede esperar que el SB792988A sea de utilidad en el tratamiento del dolor inflamatorio asociado con la artritis, por ejemplo artritis reumatoide u osteoartritis.

20 **Ejemplo 5: Efecto del antagonista de 5HT₆ SB742457 en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata .**

25 El objetivo de este estudio fue determinar si el SB742457 podría producir una reducción, dependiente de la dosis, de la hipersensibilidad inducida por FCA.

Se tomaron las lecturas originales de la carga de peso. Se midió la hipersensibilidad al dolor utilizando el medidor de incapacidad de la rata (Linton instruments). Todas las ratas (180-220 g) recibieron una inyección intraplantar de 100 ul de FCA (adyuvante completo de Freund) en la garra trasera izquierda. El FCA se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos antes de su uso. 24 horas después de la administración del FCA, se tomaron las lecturas de la carga de peso pre-dosis. Todos los animales se alinearon y se sometieron aleatoriamente a la dosificación de acuerdo con su intervalo de FCA (diferencia de predosis en gramos - diferencia original en gramos). Las ratas con intervalo de FCA inferior a 30 fueron excluidas del estudio.

35 Se administró entonces a los animales oralmente o vehículo, o SB42457 (0,01, 0,1, 1 y 10 mg/kg p.o.) o celecoxib (10 mg/kg p.o.) según fue apropiado de acuerdo con la alineación y aleatorización. Se evaluaron los animales en el aparato de la carga de peso 1 hora después de la dosis.

El estudio fue ciego y aleatorio por el intervalo de FCA utilizando el método de cuadrados latinos. Se calcularon los % de las reducciones utilizando los valores originales, los valores pre-dosis y los valores post dosis como sigue: % de reducción = [(Pre-dosis - Post-dosis) / (Pre-dosis - Original)] x100.

40 Se representaron los gráficos utilizando Prism3. Se realizó el análisis estadístico utilizando las pruebas ANOVA y LSD de Fischer del programa estadístico Statistica 6.

En este estudio se analizó también un control positivo (celecoxib). Si el control positivo no produjo una reducción significativa de la hipersensibilidad inducida por FCA (>60 %) el experimento no se consideró válido y se repitió el estudio.

Tabla 4: Grupos de dosis

Tratamiento	Dosis mg/kg	Dosis vol. ml/kg	Vía	n/grupo
100 µl de FCA + vehículo	-	5	p.o.	n=7 (grupo A)
100 µl de FCA + SB742457	0,01	5	p.o.	n=7 (grupo B)
100 µl de FCA + SB742457	0,1	5	p.o.	n=7 (grupo C)
100 µl de FCA + SB742457	1	5	p.o.	n=7 (grupo D)
100 µl de FCA + SB742457	10	5	p.o.	n=7 (grupo E)
100 µl de FCA + celecoxib	10	5	p.o.	n=7 (grupo F)

Tabla 5: resultados:

- 5 Los datos se expresan como la reducción en porcentaje calculada utilizando los datos del vehículo. El análisis estadístico se realizó utilizando las pruebas de ANOVA seguida por una prueba LSD de Fischer en comparación con el vehículo. (*= $p < 0,05$ y considerado significativo).

1 hora post dosis	reducción en % de la carga de peso
vehículo p.o.	1,58 ± 2,01 %
SB742457 0,01 mg/kg p.o.	27,68 ± 6,39 %
SB742457 0,1 mg/kg p.o.	53,09 ± 5,68 %
SB742457 1 mg/kg p.o.	60,17 ± 6,73 %
SB742457 10 mg/kg p.o.	76,97 ± 7,17 %
celecoxib 10 mg/kg p.o.	74,81 ± 8,79 %

- 10 Los resultados demuestran que el fármaco SB742457 produjo una reducción, dependiente de la dosis, de la hipersensibilidad inducida por FCA en la rata, Figura 5.

Ejemplo 6: Efecto de los antagonistas de 5HT₆, SB792988A y SB399885A, en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata.

- 15 El objetivo de este estudio fue determinar si el SB792988A podría producir una reducción, dependiente de la dosis, y si el SB399885A podría producir cualquier reducción de la hipersensibilidad inducida por FCA, en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata. El SB399885A, hidrocloreuro de N-(3,5-dicloro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida, es conocido por tener una actividad antagonista del receptor 5-HT₆ (documento WO 02/18358, Ejemplo 2).

- 20 Se tomaron las lecturas originales de la carga de peso. Se midió la hipersensibilidad al dolor utilizando el medidor de incapacitación de la rata (Linton instruments). Todas las ratas (200-220 g) recibieron una inyección intraplantar de 100 µl de FCA (adyuvante completo de Freund) en la garra trasera izquierda. El FCA se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos antes de su uso. 24 horas después de la administración del FCA, se tomaron las lecturas de la carga de peso pre-dosis. Todos los animales se alinearon y se sometieron aleatoriamente a la dosificación de acuerdo con su intervalo de FCA (diferencia de predosis en gramos - diferencia original en gramos). Las ratas con intervalo de FCA inferior a 30 fueron excluidas del estudio.

- 25 Se administró entonces a los animales oralmente vehículo, SB-792988 (0,01, 0,1, 1 y 10 mg/kg p.o.), SB-399885-A (10 mg/kg p.o.) o celecoxib (10 mg/kg p.o.) según fue apropiado, de acuerdo con la alineación y aleatorización. Se evaluaron los animales en el aparato de la carga de peso 1 hora después de la dosis.

- 30 El estudio fue ciego y aleatorio por el intervalo de FCA utilizando el método de cuadrados latinos. Se calcularon los % de las reducciones utilizando los valores originales, los valores pre-dosis y los valores post dosis como sigue: % de reducción = [(Pre-dosis - Post-dosis) / (Pre-dosis - Original)] x100.

Se representaron los gráficos utilizando Prism3. Se realizó el análisis estadístico utilizando las pruebas ANOVA y LSD de Fischer del programa estadístico Statistica 6.

- 35 En este estudio se analizó también un control positivo (celecoxib). Si el control positivo no produjo una reducción significativa de la hipersensibilidad inducida por FCA (>60 %) el experimento no se consideró válido y se repitió el estudio.

Tabla 6: Grupos de dosis

Tratamiento	Dosis mg/kg	Dosis vol. ml/kg	Vía	n/grupo
100 µl de FCA + vehículo	-	5	p.o.	n=7 (grupo A)
100 µl de FCA + SB-792988-A	0,01	5	p.o.	n=7 (grupo B)
100 µl de FCA + SB-792988-A	0,1	5	p.o.	n=7 (grupo C)
100 µl de FCA + SB-792988-A	1	5	p.o.	n=7 (grupo D)
100 µl de FCA + SB-792988-A	10	5	p.o.	n=7 (grupo E)
100 de µl FCA + SB-399885-A	10	5	p.o.	n=7 (grupo F)
100 µl de FCA + celecoxib	10	5	p.o.	n=7 (grupo G)

Tabla 7: Resultados

- 5 Los datos se expresan como la reducción en porcentaje calculada utilizando los datos del vehículo. El análisis estadístico se realizó utilizando las pruebas de ANOVA seguida por una prueba LSD de Fischer en comparación con el vehículo. (*= $p < 0,05$ y considerado significativo).

1 hora post dosis	reducción en % de la carga de peso
Vehículo p.o.	2,39 ± 6,50 %
SB-792988-A 0,01 mg/kg p.o.	22,91 ± 4,13 %
SB-792988-A 0,1 mg/kg p.o.	22,11 ± 5,18 %
SB-792988-A 1 mg/kg p.o.	38,76 ± 5,88 %
SB-792988-A 10 mg/kg p.o.	67,00 ± 5,08 %
SB-399885-A 10 mg/kg p.o.	15,26 ± 5,70 %
celecoxib 10 mg/kg p.o.	73,00 ± 6,01 %

- 10 Los resultados demuestran que el SB792988A produjo una reducción, dependiente de la dosis, de la hipersensibilidad inducida por FCA mientras que el SB399885A no tuvo ningún efecto (Figura 6), con lo que se demuestra que no todos los compuestos con actividad antagonista del receptor 5-HT₆ son capaces de reducir la hipersensibilidad en el modelo de hipersensibilidad inducida por FCA en la rata.

Ejemplo 7: Efectos del alosetrón, la gabapentina y la amitriptilina en el modelo de dolor visceral por aceite de mostaza en la rata

- 15 Todas las respuestas de comportamiento coherentes con la presencia de dolor se determinaron después de una inyección intrarrectal de aceite de mostaza en ratas macho Sprague Dawley. Las respuestas de comportamiento típicas coherentes con la presencia de dolor después de una inyección de aceite de mostaza intracolónica incluyen: arqueamiento, alzamiento abdominal, tensionamiento abdominal, estiramiento, extensión de la pata posterior (cuando están acostadas), alzamiento y descenso de los testículos, andar de puntillas, y contorsiones.
- 20 Se sedaron brevemente ratas macho Sprague Dawley (130 g - 160 g) con oxígeno al 50 %/dióxido de carbono al 50 % y se les inyectaron 0,2 ml de aceite de mostaza al 3 % en el colorrecto, a 1,5 cm del ano. Se tapó el ano con vaselina y se colocaron los animales en jaulas de observación a las que se habían aclimatado previamente durante 45 minutos antes de la inyección de aceite de mostaza. Se contó el número de comportamientos relacionados con el dolor visceral, que consisten principalmente en arqueamiento abdominal, a lo largo de un período de 25 minutos, y los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical.

25 El modelo se caracterizó utilizando alosetrón, gabapentina y amitriptilina, compuestos que se sabe que son eficaces en el tratamiento del IBS.

- 30 En estudios separados, se examinaron los efectos sobre el comportamiento del dolor del alosetrón (0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg n=10 por grupo), la gabapentina (10, 30 y 100 mg/kg n = 10 por grupo) y la amitriptilina (3, 10 y 30 mg/kg n =9-10 por grupo) o el vehículo (solución salina para alosetrón y amitriptilina, 1-metil-2-pirrolidona al 10 % en solución salina para la gabapentina n =10 por estudio) administrados subcutáneamente 15 minutos antes de la inyección de aceite de mostaza al 3 %. Los resultados de las figuras 4, 5 y 6, se expresan como la media ± sem del porcentaje de los comportamientos en comparación con los animales tratados con vehículo, y se compararon estadísticamente con

los animales tratados con vehículo utilizando un ANOVA de una vía con comparación de Dunnett, considerándose significativo $p < 0,05$.

5 El pretratamiento con alosetrón (56 %, 56 % y 54 % de reducción en los comportamientos, comparado con los animales tratados con vehículo a 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg, respectivamente), gabapentina (28 %, 50 % y 69 % de reducción en los comportamientos, comparado con los animales tratados con vehículo a 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente) o amitriptilina (43 %, 73 % y 91 % de reducción en los comportamientos, comparado con los animales tratados con vehículo a 3, 10 y 30 mg/kg, respectivamente) redujo significativamente el número de comportamientos observados después de la inyección intrarrectal del aceite de mostaza, como se muestra en las figuras 7, 8 y 9 respectivamente.

10 Los resultados demostraron que el aceite de mostaza intra-rectal produce comportamientos de dolor fuertes y reproducibles en la rata consciente y que el pre-tratamiento con alosetrón, gabapentina o amitriptilina atenúa este comportamiento, con lo que se demuestra una acción analgésica de estos compuestos que puede contribuir a su eficacia clínica en el tratamiento del dolor visceral y/o del IBS.

Ejemplo 8: Efecto de SB742457 en el modelo de dolor visceral por aceite de mostaza en la rata

15 Se examinó el efecto de SB742457 (0,03, 0,1, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg, $n = 10$ por grupo para los grupos de 0,03, 0,1 y 10 mg/kg, y $n = 20$ para los de grupos 1,0 y 3,0 mg/kg) o del vehículo (solución salina $n = 20$) administrados oralmente 60 minutos antes de la inyección de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina) sobre el comportamiento del dolor. El número total de comportamientos relacionados con el dolor visceral, que consistieron principalmente en arqueamiento abdominal, se contó a lo largo de un período de 25 minutos, y los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical. Los comportamientos se normalizaron como el porcentaje de la media del grupo del vehículo y se expresaron como la media \pm sem. Se combinaron los datos de dos estudios y se normalizaron como el porcentaje de la media del grupo del vehículo para cada estudio individual y se expresaron como la media \pm sem para ambos estudios. Se analizó estadísticamente el porcentaje de comportamientos comparados con los animales tratados con vehículo utilizando un análisis simple de ANOVA con comparación de Dunnett, y $p < 0,05$ fue considerado significativo, Figura 10.

20 El pre-tratamiento con SB742457 redujo significativamente el número de comportamientos observados después de la inyección intra-rectal de aceite de mostaza, como se muestra en la Figura 10, (56 %, 56 %, 44 %, 50 % y 62 % de reducción de los comportamientos en comparación con los animales tratados con el vehículo a 0,03, 0,1, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg respectivamente) y fue estadísticamente significativo a partir de los animales tratados con el vehículo en todas las dosis examinadas para SB742457. La magnitud de la reducción en el comportamiento del dolor producida por SB742457 fue comparable a la producida por alosetrón, gabapentina o amitriptilina.

30 Estos hallazgos demostraron una acción analgésica para SB742457 en respuesta al dolor colorrectal. El fármaco SB742457 ha demostrado por tanto un inesperado nivel de eficacia en un modelo de dolor visceral, lo que sugiere plenamente una utilidad potencial para este compuesto en el tratamiento del dolor visceral y/o del IBS.

Ejemplo 9: Efecto de SB792988A en el modelo de dolor visceral por aceite de mostaza en la rata

35 Se examinó el efecto de SB792988A (0,03, 0,1, 0,3, 1,03,0 y 10 mg/kg, $n = 9$ para 1,0 mg/kg, $n = 10$ por grupo para los grupos de 0,03, 0,1 y 3,0 mg/kg, $n = 20$ por grupo para los grupos de 0,3 y 10 mg/kg) o del vehículo (solución salina $n = 20$) administrados oralmente 60 minutos antes de la inyección de aceite de mostaza (aceite de mostaza al 3 %, etanol al 70 % en solución salina) sobre el comportamiento del dolor. El número total de comportamientos relacionados con el dolor visceral, que consistieron principalmente en arqueamiento abdominal, se contó a lo largo de un período de 25 minutos, y los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical. Los comportamientos se normalizaron como el porcentaje de la media del grupo del vehículo y se expresaron como la media \pm sem. Se combinaron los datos de dos estudios y se normalizaron como el porcentaje de la media del grupo del vehículo para cada estudio individual y se expresaron como la media \pm sem para ambos estudios. Se analizó estadísticamente el porcentaje de animales tratados con vehículo utilizando un análisis simple de ANOVA con comparación de Dunnett, y $p < 0,05$ fue considerado significativo, Figura 11.

40 El pre-tratamiento con SB792988A redujo significativamente el número de comportamientos observados después de la inyección intra-rectal de aceite de mostaza, como se muestra en la Figura 11, (38 %, 40 %, 42 %, 55 %, 65 % y 74 % de reducción de los comportamientos en comparación con los animales tratados con el vehículo a 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg respectivamente) y fue estadísticamente significativo a partir de los animales tratados con el vehículo en todas las dosis examinadas para SB792988A. La magnitud de la reducción del dolor producida por SB792988A fue comparable a la producida por alosetrón, gabapentina o amitriptilina.

50 Estos hallazgos demostraron una acción analgésica para SB792988A en respuesta al dolor colorrectal. El fármaco SB792988A ha demostrado por tanto un inesperado nivel de eficacia en un modelo de dolor visceral, lo que sugiere plenamente una utilidad potencial para este compuesto en el tratamiento del dolor visceral y/o del IBS.

Ejemplo 10: Efecto del antagonista de 5HT6 SB742457 en el modelo de dolor neuropático por CCI en ratas

Después de una anestesia con isoflurano, se expuso el nervio ciático en la pata izquierda de la rata al nivel del muslo medio, y se ataron alrededor de él con laxitud 4 ligaduras de intestino crómico 4.0. Se cerró la herida y se aseguró con grapas. Los animales con operación simulada (Sham) se sometieron a la misma técnica quirúrgica excepto que no se ligó el nervio. Se dejó a los animales tiempo suficiente para recuperarse de la cirugía prestando especial atención para asegurar que no aparezca autonomía en la pata afectada. Se evaluó la presencia de alodinia mecánica (táctil) utilizando la aplicación manual de monofilamentos de pelo de Von Frey (Stoelting, Wood Dale, IL, USA). Se pusieron los animales en cajas transparentes Perspex sobre una plataforma metálica perforada elevada, debajo de la cual se aplicaron los monofilamentos en orden ascendiente hacia la región plantar de la garra trasera (intervalo: 1,4 g-26 g). Cada pelo se aplicó durante aprox. 3-5 segundos hasta que se observó una respuesta de retirada de la pata. Se registró como respuesta el pelo más inferior que produce la retirada de la pata, después de la confirmación con reaplicación de pelos inferiores y/o superiores dentro del intervalo analizado.

Tabla 8: Grupos de dosis

GRUPO	COMPUESTO		OPERACIÓN	N
1 (A)	Vehículo		CCI	9
2 (A)	Vehículo		Sham (simulado)	9
3 (B)	SB742457	10 mg/kg	CCI	9
4 (C)	Gabapentina	30 mg/kg	CCI	9

El estudio fue ciego durante la administración de forma que no se sabía lo que recibieron las ratas hasta después del período de administración, cuando se rompió el código.

Todos los datos se expresan como la media \pm s.e.m. El análisis estadístico se realizó utilizando ANOVA de medidas repetidas (Statistica Version 6) para comparar los grupos tratados con vehículo con los grupos tratados con fármaco ($P < 0,05$ considerado significativo). Se realizaron los cálculos del área bajo la curva (AUC) con Excel y se realizó el análisis estadístico utilizando ANOVA de análisis simple seguido por la prueba post-hoc LSD de Fischer (Statistica Version 6) para comparar los grupos CCI y Sham (de operación simulada) tratados con vehículo con los grupos tratados con el fármaco ($P < 0,05$ considerado significativo). Se registraron los datos en Excel (Microsoft XP) y los gráficos producidos en GraphPad Prism (Version 4).

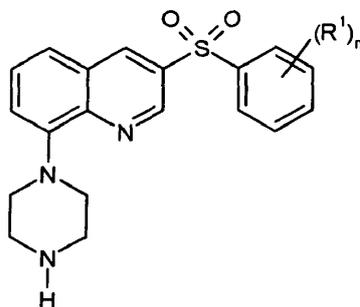
A los 8 días después de la cirugía se empezó a desarrollar neuropatía ya que la alodinia mecánica (evaluada utilizando mVFHs) fue evidente en todos los grupos operados con CCI comparados con los animales sometidos a operación Sham (simulada). Esta se mantuvo como una línea base estable hasta el día 23 post-cirugía (Figura 12), cuando los animales fueron distribuidos aleatoriamente y después se les administró crónicamente SB742457 (10 mg/kg b.i.d. po), gabapentina (30 mg/kg b.i.d. po) o vehículo (metilcelulosa al 1 %; b.i.d. po) durante 8 días (días 26-33 post-cirugía). Ambos compuestos redujeron de forma significativa la alodinia mecánica inducida por CCI antes de 1 hora después de una dosis única (Figura 12), y esta reducción se continuó desarrollando durante el período de administración con ambos compuestos no siendo significativamente diferente de los niveles de Sham después de 5 días de administración. El SB-742457 y la gabapentina continuaron aumentando, produciendo una reducción máxima ($P < 0,001$) de vuelta a los niveles de Sham después de 8 días de administración. El SB742457 y la gabapentina no fueron significativamente diferentes uno de otro a lo largo del todo el estudio. Tres días después de suspender el tratamiento los umbrales de retirada de los grupos tratados con fármaco habían disminuido volviendo a los niveles de la línea base de los tratados con vehículo.

Los valores AUC para los grupos tratados con fármaco no fueron significativamente diferentes uno de otro pero fueron significativamente diferentes ($P < 0,05$) para los animales CCI y Sham tratados con vehículo (Figura 13). Los datos AUC reflejan la naturaleza dependiente del tiempo de la reducción de la alodinia mecánica por estos 2 compuestos en este modelo.

El fármaco SB742457 redujo significativamente la alodinia mecánica inducida por CCI antes de 1 hora desde la administración, y se mantuvo esta reducción durante todo el período de administración. Se alcanzó una máxima reducción de vuelta a los niveles Sham con este compuesto después de 5 días de administración, pero sólo se mantuvo durante el resto del período de administración por los animales tratados con SB742457. El SB742457 no fue significativamente diferente del grupo control positivo (gabapentina) los días 1 y 5 del período de administración y se mantuvo esta eficacia hasta el final del período de administración. Al cese del tratamiento todos los grupos volvieron a los niveles de la línea base de los tratados con vehículo.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que:

5 R¹ representa un átomo de halógeno; y
n representa 0, 1, 2 o 3;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

10 2. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el que el compuesto de la fórmula (I) es 3-fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el que el compuesto de la fórmula (I) es 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 4. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en el que el dolor es dolor inflamatorio.

5. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que el dolor es dolor asociado con la artritis.

20 6. El uso como se reivindica en la reivindicación 4, en el que el dolor inflamatorio es dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis.

7. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor articular crónico asociado con la osteoartritis y con la artritis reumatoide.

25 8. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en el que el dolor es dolor visceral o dolor neuropático.

9. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del dolor en los mamíferos.

10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 9, en la que el dolor es dolor inflamatorio.

30 11. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 9, en la que el dolor es dolor asociado con la artritis y el compuesto se selecciona de 3-fenilsulfonyl-8-piperazin-1-il-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o 3-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-8-(1-piperazinil)quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 10, en la que el dolor inflamatorio es el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis.

35 13. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del dolor articular crónico asociado con la osteoartritis y con la artritis reumatoide.

14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 9, en la que el dolor es dolor visceral o es dolor neuropático.

15. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 16. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor según la reivindicación 15, en la que el dolor es dolor inflamatorio.
17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el dolor es dolor asociado con la artritis y el compuesto se selecciona de 3-fenilsulfonil-8-piperazin-1-il-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o 3-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-(1-piperazinil)quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el dolor inflamatorio se asocia con la artritis reumatoide o con la osteoartritis.
19. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del dolor articular crónico asociado con la osteoartritis y con la artritis reumatoide.
- 15 20. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor según la reivindicación 15, en la que el dolor es dolor visceral o dolor neuropático.

Figura 1/13

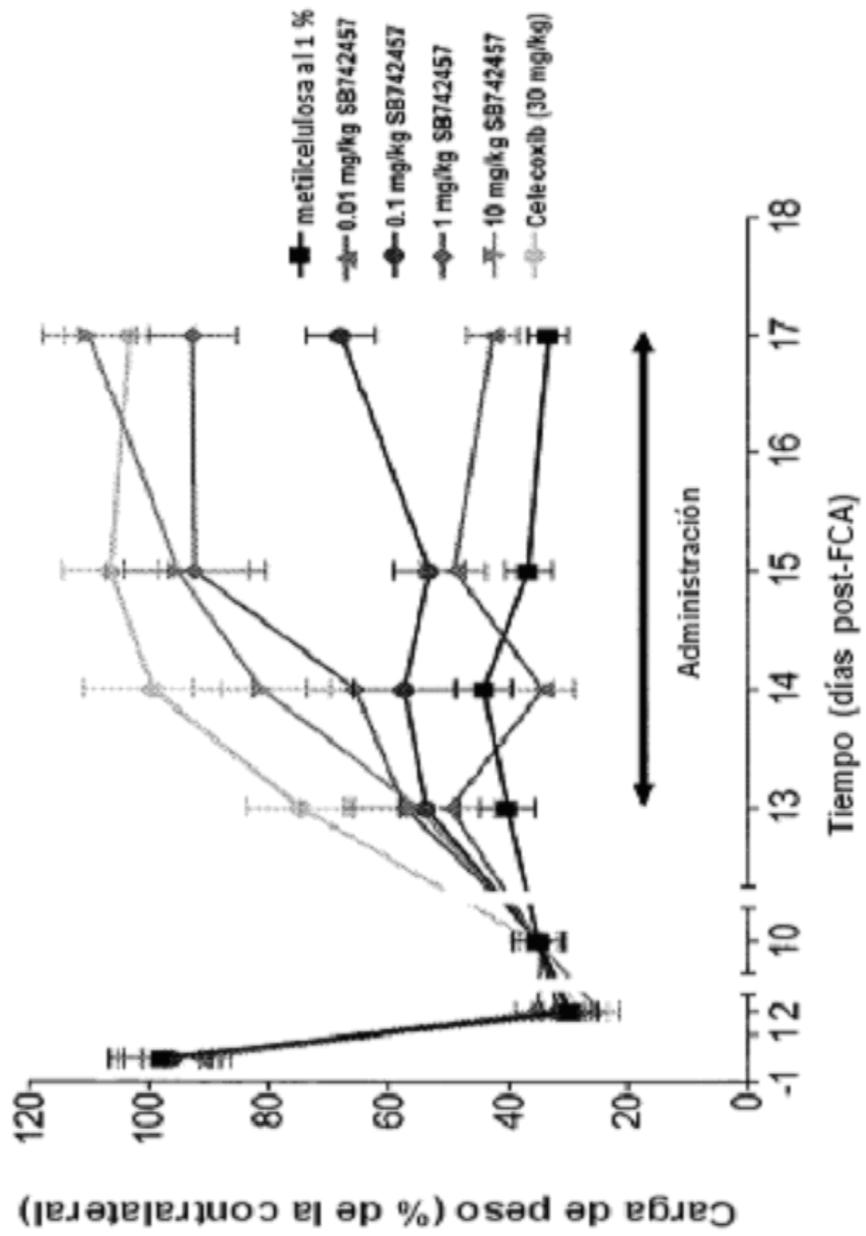


Figura 2/13

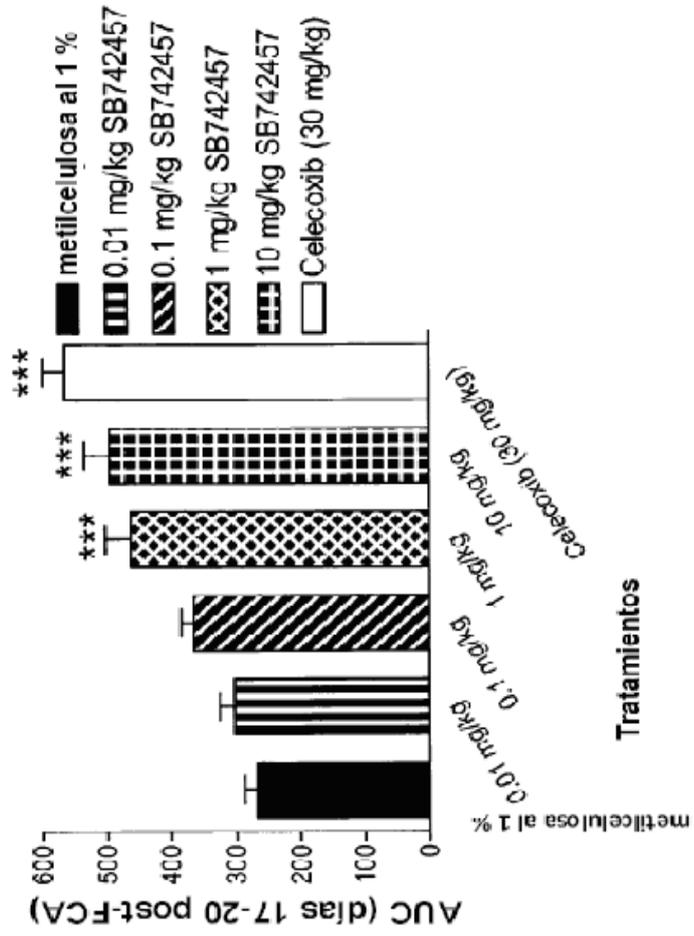


Figura 3/13

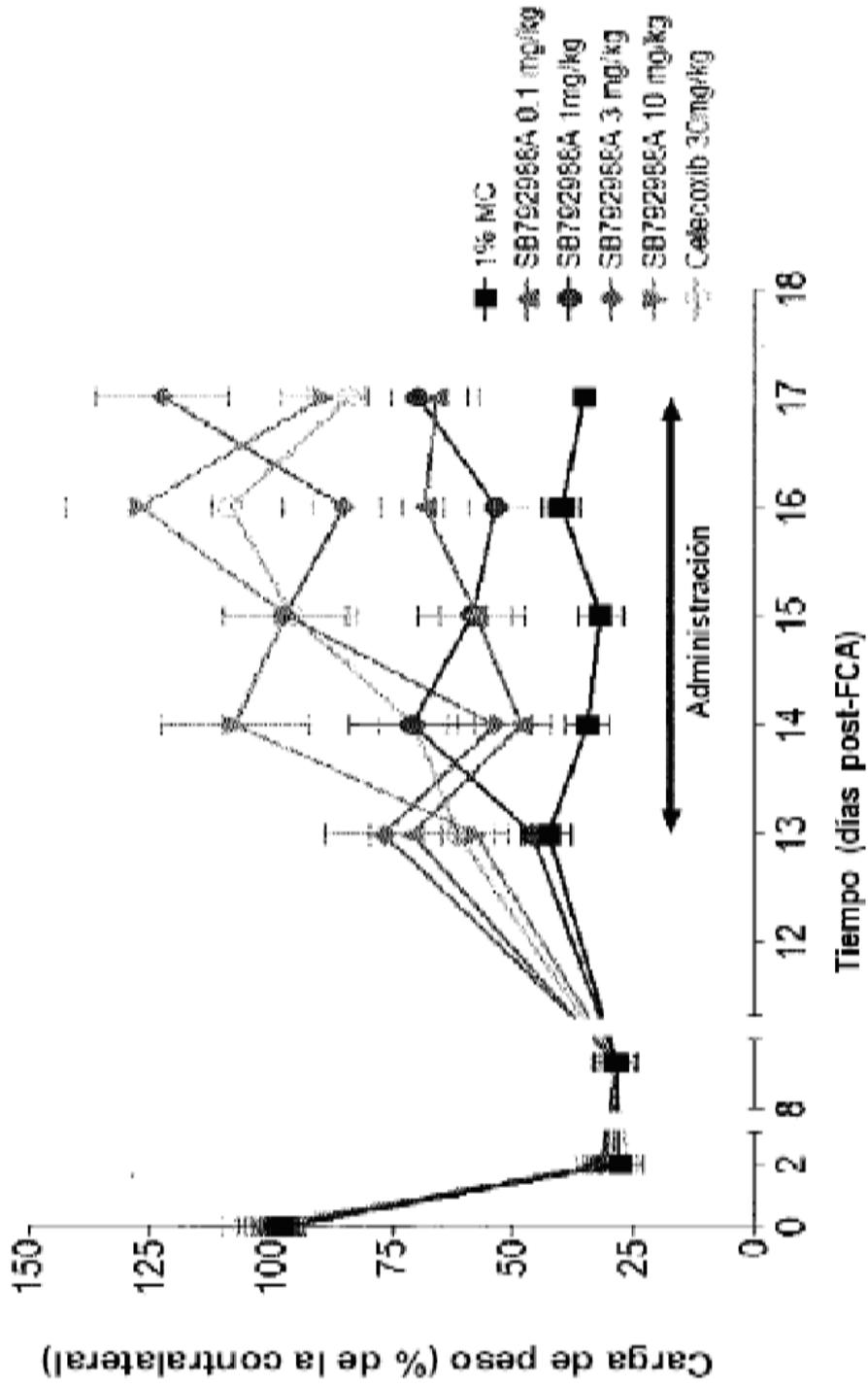


Figura 4/13

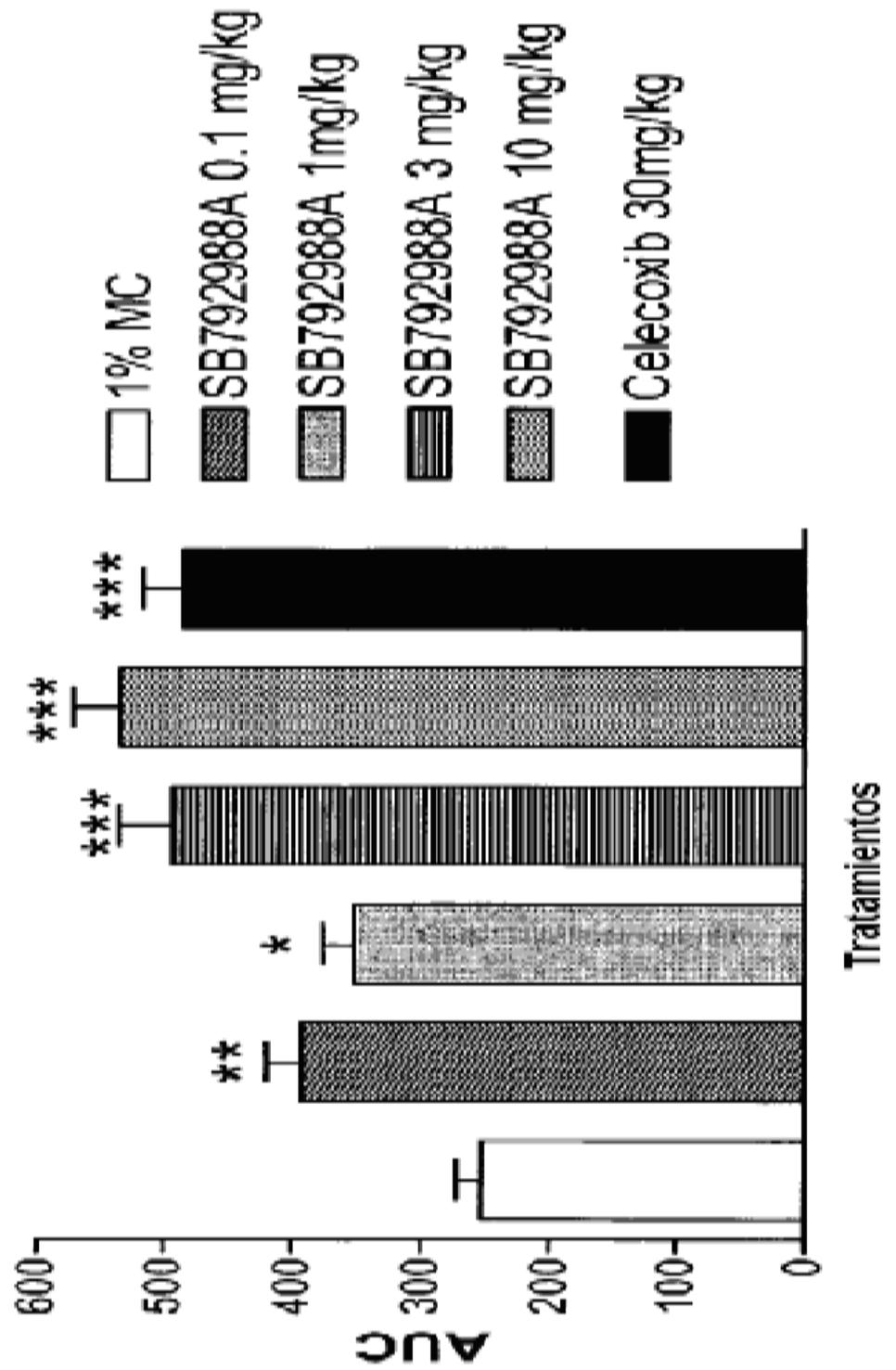


Figura 5/13

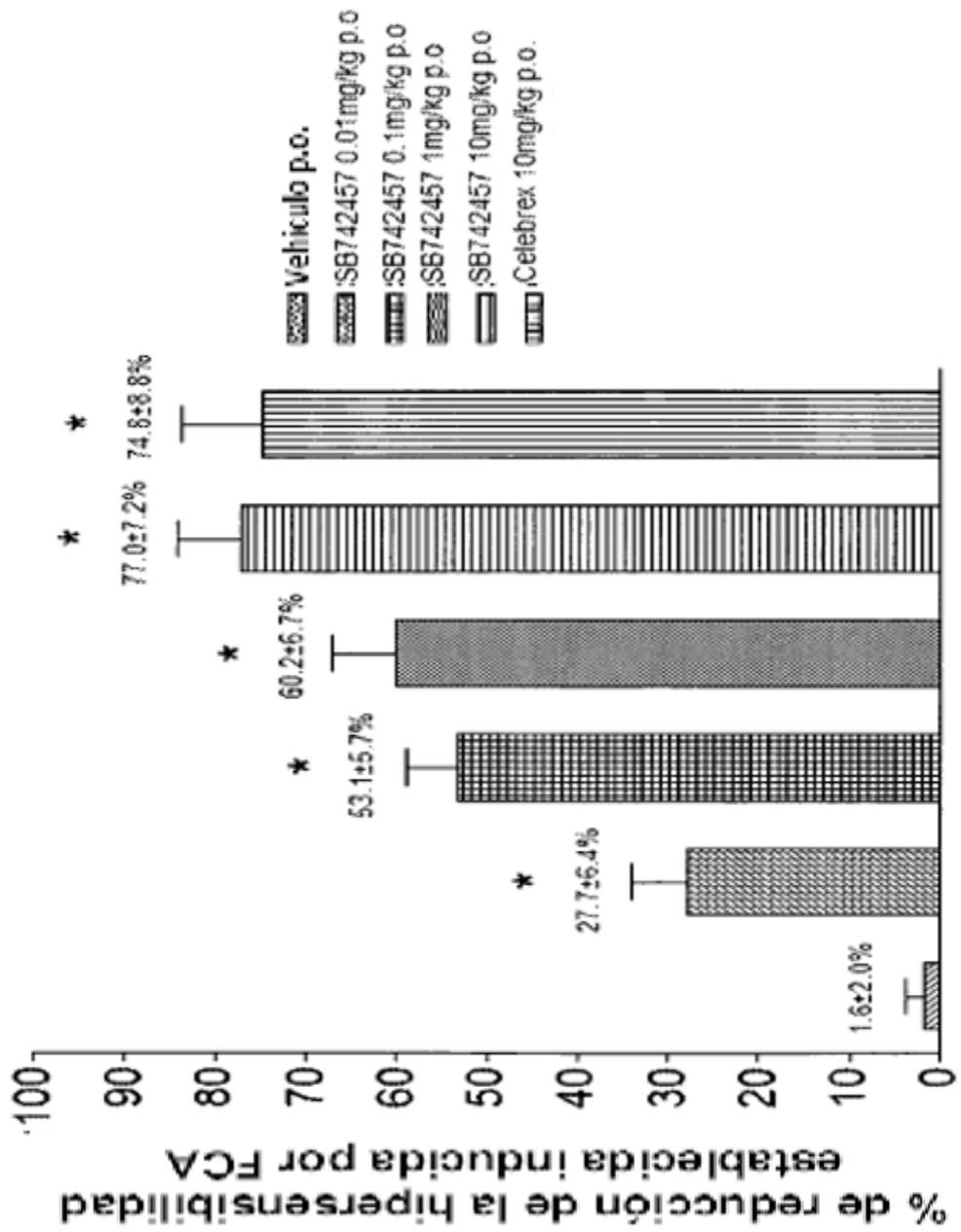


Figura 6/13

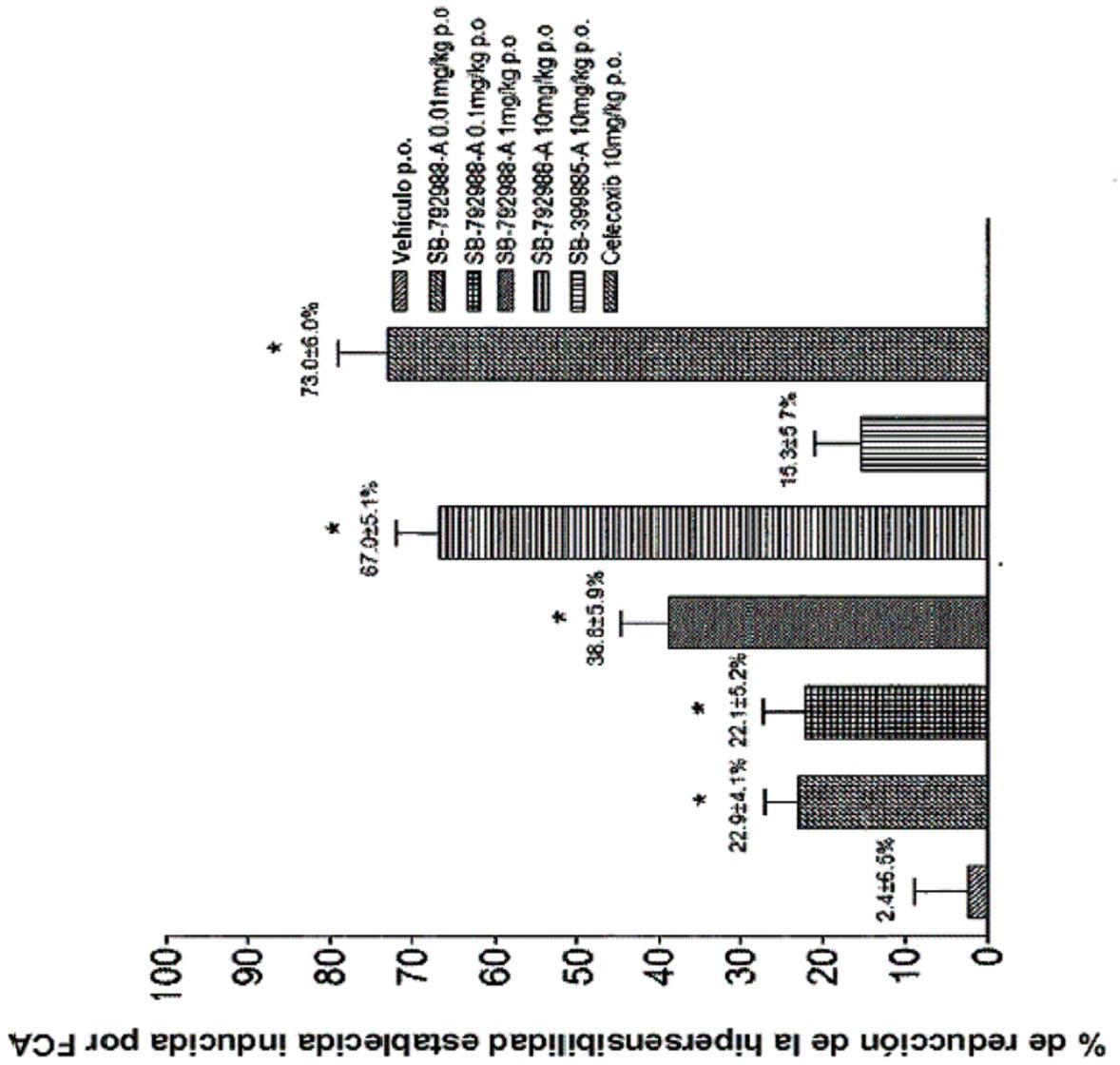
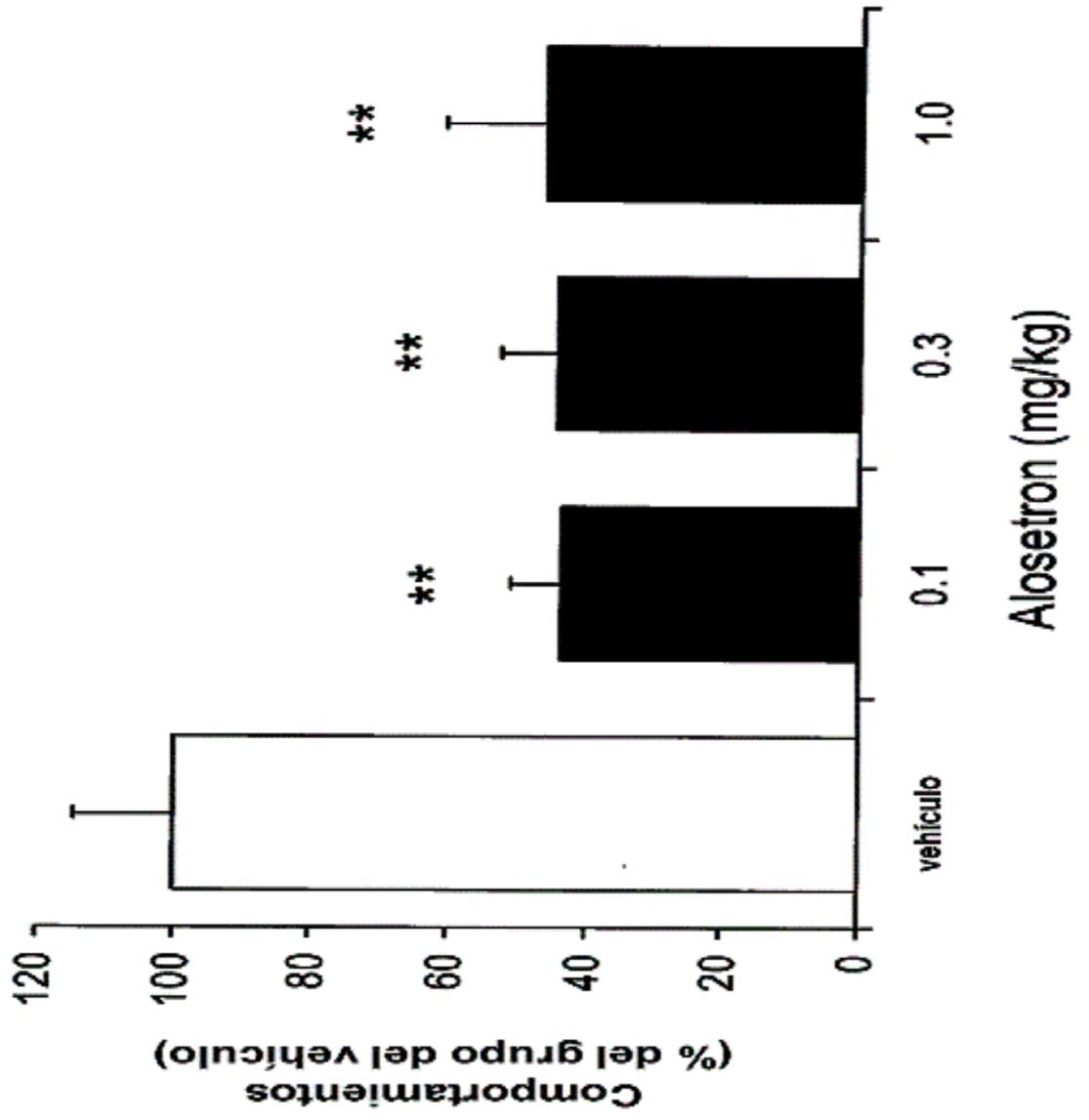


Figura 7/13



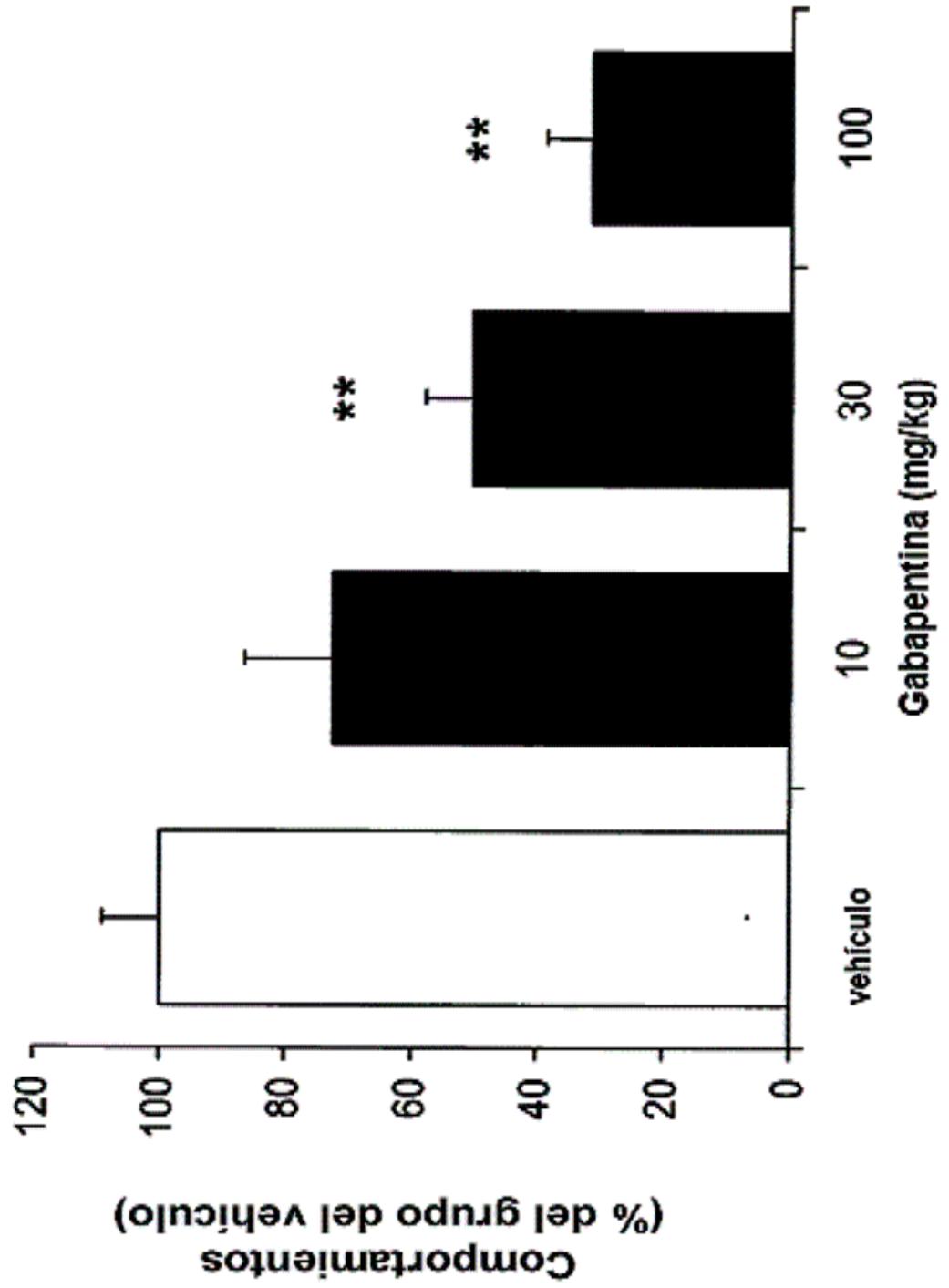


Figura 8/13

Figura 9/13

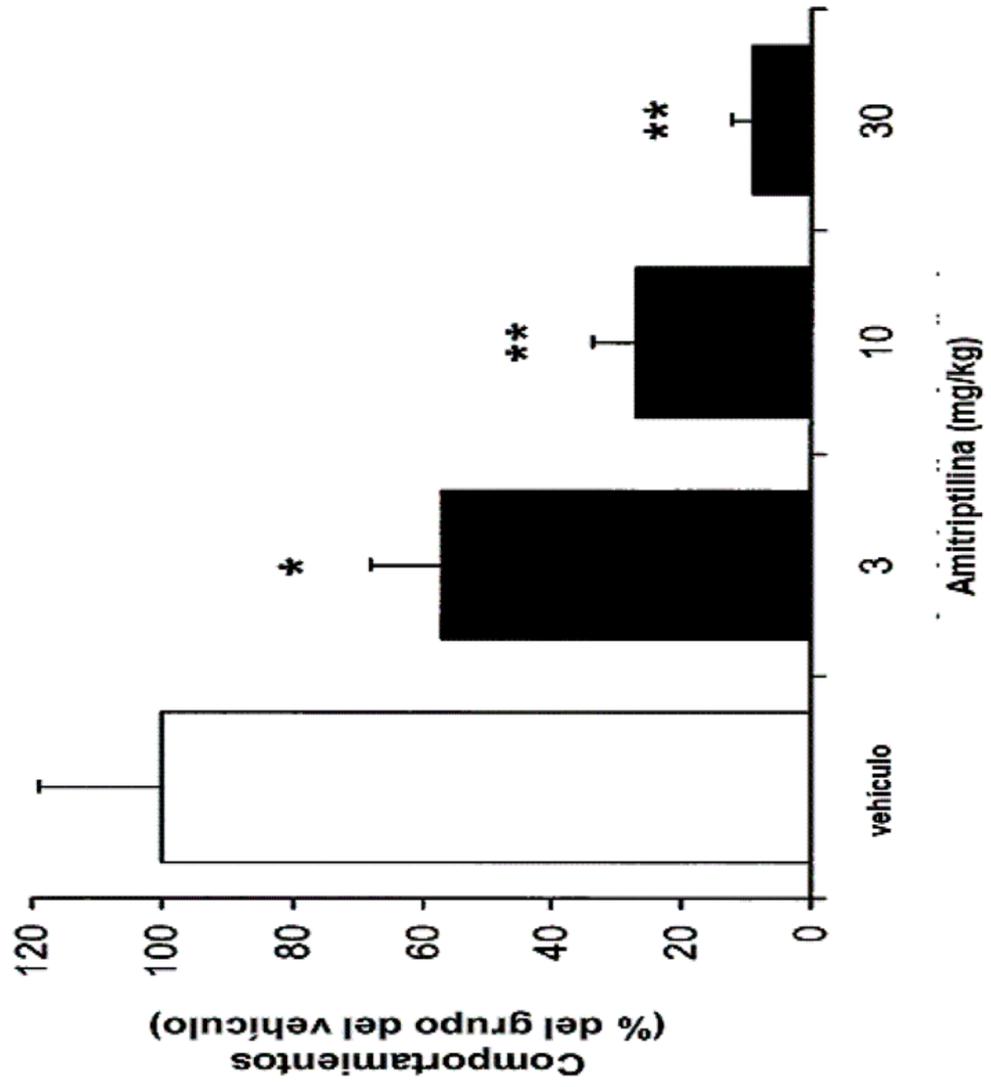


Figura 10/13

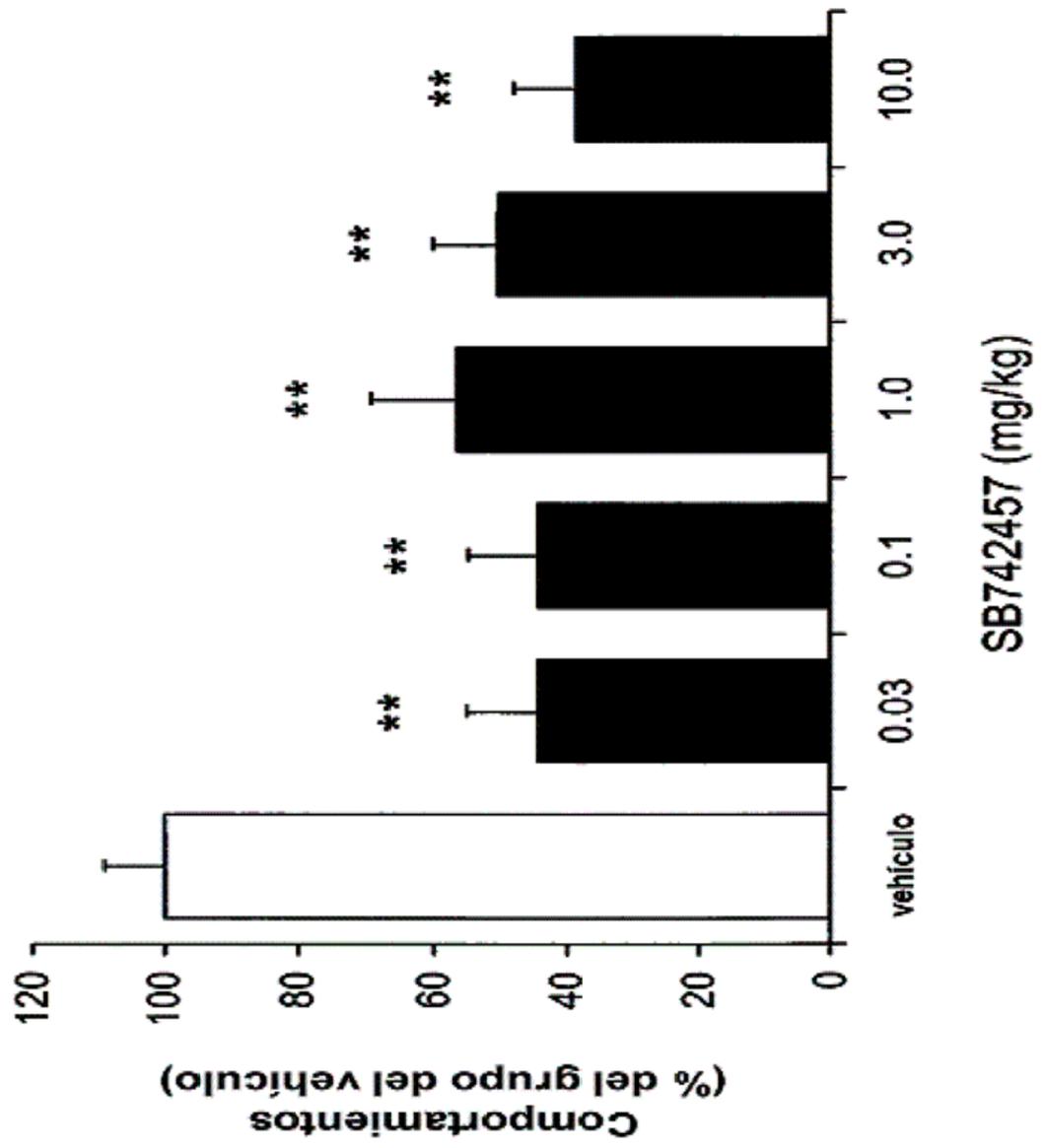
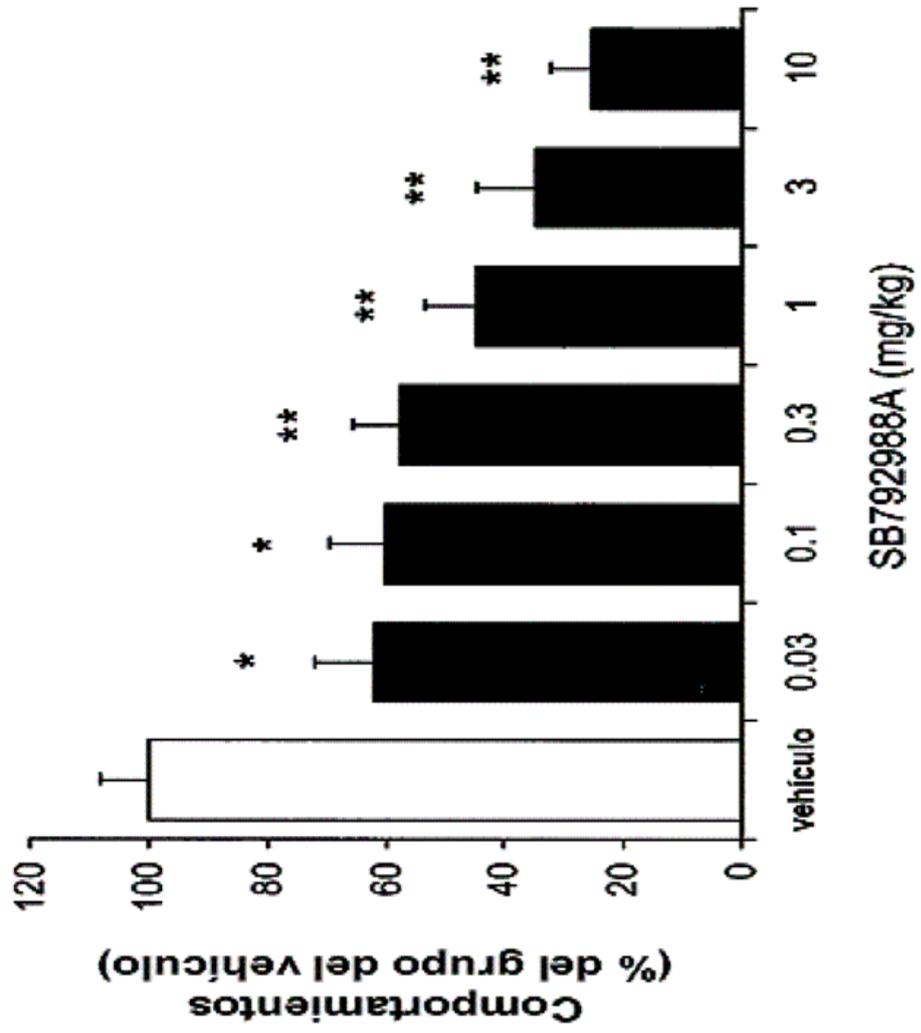


Figura 11/13



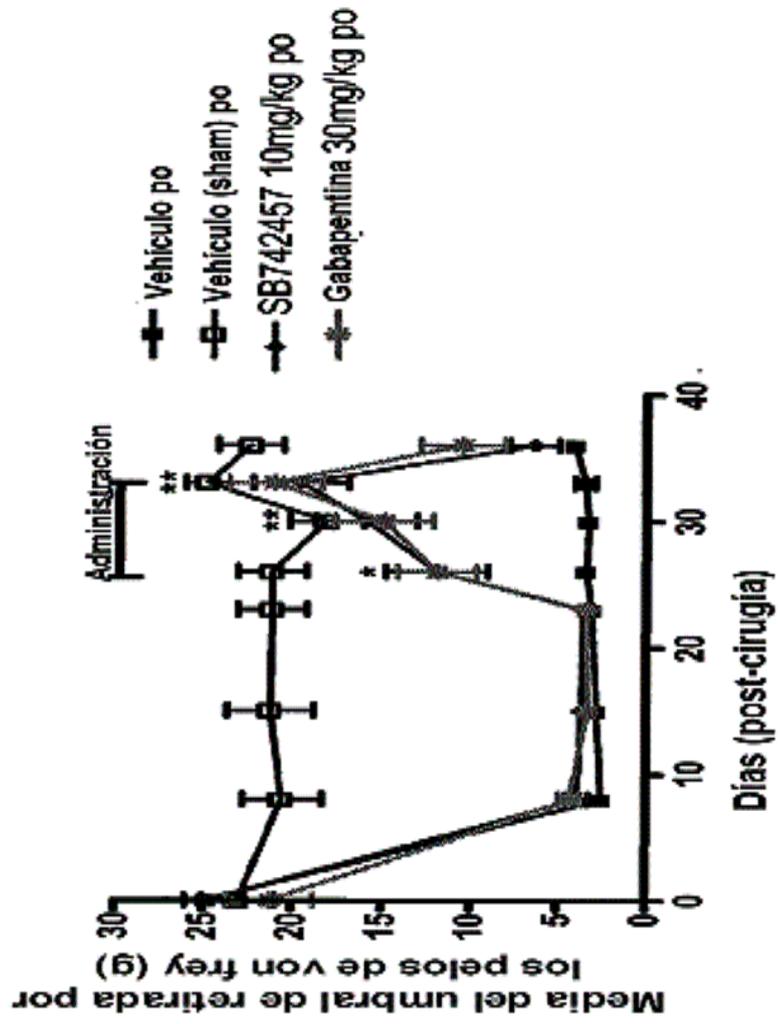


Figura 12/13

Figura 13/13

