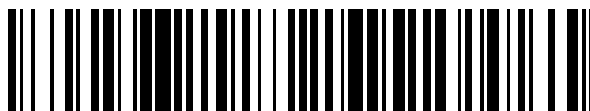


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 000**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2001 E 10160637 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2210598**

54 Título: **Aminoácidos anticonvulsionantes para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

25.08.2000 US 228230 P

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

18.12.2013

73 Titular/es:

**RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES,
INC. (100.0%)
a Delaware U.S.A. nonprofit corporation, 5210 E.
Williams Circle, Ste 240
Tucson, AZ 85711, US**

72 Inventor/es:

HARRIS, ROBERT H.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 435 000 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

Aminoácidos anticonvulsionantes para el tratamiento del dolor.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los nuevos usos de una clase de compuestos peptídicos para tratar el dolor, especialmente el dolor neuropático.

10 **Antecedentes de la invención**

El dolor, que incluye el dolor neuropático, consiste en enfermedades variadas que aparentemente, son diversas.

15 El dolor neuropático puede ser descrito como dolor asociado con daño o alteración permanente del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas del dolor neuropático incluyen una sensación de quemazón o sacudida eléctrica, sensación de distorsión corporal, alodinia e hiperalgesia.

20 Resulta de una lesión en un nervio. En contraste con el dolor inmediato causado por una lesión tisular, el dolor neuropático puede desarrollarse días o meses tras una lesión traumática. Además, mientras que el dolor causado por una lesión tisular está limitado habitualmente en su duración al periodo de la reparación del tejido, el dolor neuropático es frecuentemente de larga duración o crónico.

25 Además, el dolor neuropático puede producirse espontáneamente o como resultado de una estimulación que normalmente es indolora.

30 Las causas clínicas del dolor neuropático son generalizadas e incluyen el traumatismo y la enfermedad. Por ejemplo, la compresión nerviosa traumática, o compresión, y el daño traumático a la médula espinal o cerebro son causas comunes de dolor neuropático. Además, la mayoría de lesiones nerviosas traumáticas provocan asimismo la formación de neuromas, en los que el dolor se produce como resultado de la regeneración nerviosa aberrante. Además, el dolor neuropático relacionado con el cáncer es causado cuando el crecimiento tumoral comprime de manera dolorosa los nervios adyacentes, el cerebro o la médula espinal. El dolor neuropático está asociado a enfermedades tales como la diabetes o el alcoholismo.

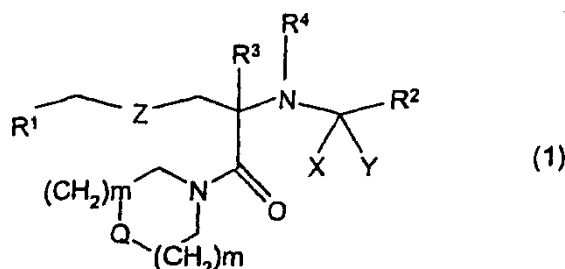
35 Pueden ser utilizados compuestos opioides (opiáceos) tales como la morfina para el dolor neuropático para tratar la enfermedad. Aunque resulte eficaz como analgésico, no siempre resulta eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y puede inducir tolerancia en los pacientes. Cuando un sujeto es tolerante a los narcóticos opioides, se requieren dosis aumentadas para alcanzar un efecto analgésico satisfactorio. A dosis elevadas, estos compuestos producen efectos secundarios, tales como depresión respiratoria, que pueden resultar potencialmente mortales. Además, los opioides producen frecuentemente dependencia física en los pacientes, que puede estar relacionada con la dosis de opioide ingerida y el periodo durante el cual es ingerida por el sujeto.

40 Pero el dolor neuropático es frecuentemente resistente a las terapias farmacológicas disponibles. Además, las terapias actuales presentan efectos secundarios graves que comprenden, por ejemplo, cambios cognitivos, sedación, náuseas, y en el caso de fármacos narcóticos adicciones. Muchos pacientes que sufren de dolor neuropático son ancianos o presentan otras afecciones que limitan particularmente su tolerancia a los efectos secundarios asociados a la terapia farmacológica disponible.

45 La insuficiencia de la terapia actual en el alivio del dolor neuropático sin producir efectos secundarios intolerables se manifiesta frecuentemente en la tendencia a la depresión y el suicidio de los aquejados de dolor crónico. Además, los presentes fármacos no resultan eficaces para aliviar de manera completa el dolor de los que padecen dolores por jaqueca de moderados a fuertes.

50 La patente US nº 5.885.999 describe compuestos que son útiles para tratar diversas enfermedades tales como dolor y cefaleas, incluyendo migrañas. Estos compuestos son derivados de serina de la fórmula:

55



en la que m es cero, 1 ó 2, y n es cero ó 1, con la condición de que la suma total de m+n sea 1 ó 2;

R¹ representa fenilo; naftilo; benzohidrido; o bencilo, en el que el grupo naftilo y cualquier resto fenilo pueden estar sustituidos;

R² representa hidrógeno; fenilo; heteroarilo seleccionados de indazolilo, tienilo, furanilo, piridilo, tiazolilo, tetrazolilo y quinolinilo; naftilo; benzohidrido; o bencilo; en el que cada grupo heteroarilo, naftilo y cualquier resto fenilo puede estar sustituido;

R³ y R₄ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R³ y R⁴, juntos, están enlazados para formar una cadena alquilenó C₁₋₃;

Q representa CR⁵R⁶ o NR⁵;

X e Y representan, cada uno independientemente, hidrógeno, o juntos forman un grupo =O; y

Z representa un enlace, O, S, SO, SO₂, NR^c o -(CR^cR^d)-m, en el que R^c y R^d representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

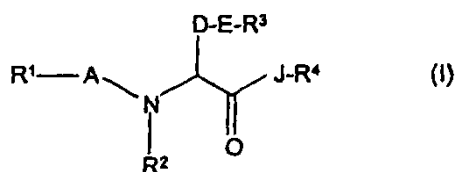
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se alega que los compuestos también son útiles en el tratamiento o prevención de la inflamación, emesis y neuralgia post-terapéutica.

En la patente US nº 6.228.825, de Tsai, *et al.*, se afirma que otros aminoácidos y sus derivados son útiles para tratar trastornos neuropsiquiátricos, tales como esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, depresión, autismo, lesión cerrada de cabeza, falta leve de memoria, trastornos de aprendizaje en la niñez, y trastornos de falta de atención. Estos fármacos incluyen (i) D-alanina o una forma modificada de la misma, con la condición de que la composición esté sustancialmente libre de D-cicloserina, y/o (ii) serina (o una forma modificada de la misma), y/o (iii) 105 a 500 mg de D-cicloserina (o una forma modificada de la misma), y/o (iv) N-metilglicina (o una forma modificada de la misma).

Se ha descrito que la D-cicloserina, los ésteres de D-serina, la D-serina o sus sales, son útiles para tratar la degeneración espinocerebelosa. Véase la solicitud EP nº 1.084.704.

También se ha afirmado que los péptidos son útiles para el tratamiento del dolor y de la neurosis. Más específicamente, la solicitud EPO 997.147 describe compuestos de la fórmula:



en la que R¹ es

- 1) alquilo C1-15,
- 2) alcoxi C1-8,
- 3) fenilo,
- 4) cicloalquilo C3-8,
- 5) heteroanillo,
- 6) alquilo C1-4 sustituido con fenilo, cicloalquilo C3-8, o heteroanillo,
- 7) alcoxi C1-4 sustituido con fenilo, cicloalquilo C3-8, o heteroanillo, o
- 8) alqueno C2-4 sustituido con fenilo, cicloalquilo C3-8, o heteroanillo (con la condición de que todos los fenilo, cicloalquilo C3-8 y heteroanillo en el grupo R¹ pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de los siguientes (i) - (xi):

- (i) alquilo C1-4,
- (ii) alcoxi C1-4,
- (iii) fenilo,
- (iv) fenoxi,

- (v) benciloxi,
 (vi) $-SR^5$ (en el que R^5 es hidrógeno o alquilo C1-4),
 (vii) acilo C2-5,
 (viii) halógeno,
 (ix) alcoxi C1-4-carbonilo,
 (x) nitro,
 (xi) $-NR^6R^7$ (en el que R^6 y R^7 es, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-carbonilo, o R^6 y R^7 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden representar un heteroanillo saturado de 5-7 miembros que contiene otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno));

A es un enlace, $-CO-$ o $-SO_2-$;

R^2 es hidrógeno o alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un fenilo;

D es alquilenilo C1-4 o alquenileno C2-4;

E es

- 1) $-COO-$,
- 2) $-OCO-$,
- 3) $-CONR^8$ (en el que R^8 es hidrógeno o alquilo C1-4),
- 4) $-NR^9CO-$ (en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C1-4),
- 5) $-O-$,
- 6) $-S-$,
- 7) $-SO-$,
- 8) $-SO_2-$,
- 9) $-NR^{10}$ (en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C1-4),
- 10) $-CO-$,
- 11) $-SO_2NR^{11}$ (en el que R^{11} es hidrógeno o alquilo C1-4) o
- 12) $-NR^{12}SO_2-$ (en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo C1-4);

R^3 es

- 1) anillo carbocíclico,
- 2) heteroanillo, o
- 3) alquilo C1-4 sustituido con anillo carbocíclico o heteroanillo (con la condición de que el anillo carbocíclico y el heteroanillo en R^3 pueden estar sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de los siguientes (i)-(xi));

- (i) alquilo C1-4,
- (ii) alcoxi C1-4,
- (iii) fenilo,
- (iv) fenoxi,
- (v) benciloxi,
- (vi) $-SR^{13}$ (en el que R^{13} es hidrógeno o alquilo C1-4),
- (vii) acilo C2-5,
- (viii) halógeno,
- (ix) alcoxi C1-4-carbonilo,
- (x) nitro,
- (xi) $-NR^{14}R^{15}$ (en el que R^{14} y R^{15} son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-carbonilo, o R^{14} y R^{15} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden representar un heteroanillo saturado de 5-7 miembros que contiene otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno);

J es $-O-$ o $-NR^{16}$ (en el que R^{16} es hidrógeno o alquilo C1-4);

R^4 es

- 1) alquilo C1-8,
- 2) anillo carbocíclico,
- 3) heteroanillo,
- 4) alquilo C1-8 sustituido con 1-3 de los sustituyentes seleccionados de los siguientes (i)-(v);

- (i) anillo carbocíclico,
- (ii) heteroanillo,
- (iii) $COOR^{17}$ (en el que R^{17} es hidrógeno o alquilo C1-4 sustituido con un fenilo (en el que fenilo puede estar sustituido con alcoxi C1-4),
- (iv) SR^{18} (en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C1-4),

(v) OR¹⁹ (en el que R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C1-4), o

cuando J representa un grupo -NR¹⁶-, R⁴ y R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden representar heteroanillo (con la condición de que el anillo carbocíclico y el heteroanillo, y el heteroanillo representado por R⁴ y R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden estar sustituidos con 1-3 de los sustituyentes seleccionados de los siguientes (i) - (xi);

(i) alquilo C1-4,

(ii) alcoxi C1-4,

(iii) fenilo,

(iv) fenoxi,

(v) benciloxi,

(vi) -SR²⁰ (en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C1-4),

(vii) acilo C2-5,

(viii) halógeno,

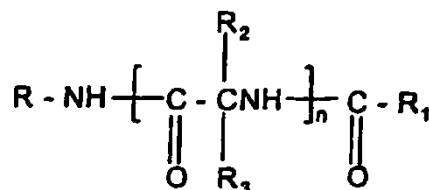
(ix) alcoxi C1-4-carbonilo,

(x) nitro,

(xi) -NR²¹R²² (en el que R²¹ y R²² son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-carbonilo, o R²¹ y R²², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden representar un heteroanillo saturado de 5-7 miembros que contiene otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno),

sus sales no tóxicas, o sus hidratos.

Se sabe que otros péptidos muestran actividad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), y son útiles en el tratamiento de la epilepsia y de otros trastornos del SNC. Estos péptidos, que se describen en la patente US nº 5.378.729, de Kohn, *et al.*, tienen la fórmula:



en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, y R no está sustituido, o está sustituido con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

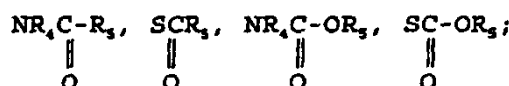
R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, heterocíclico-alquilo inferior, heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, cada uno no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones; y

R₂ y R₃ son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, aril-alquilo inferior, arilo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, alquilo inferior-heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, o Z-Y, en los que R₂ y R₃ pueden estar no sustituidos o sustituidos con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

Z es O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ o un enlace químico;

Y es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo inferior, e Y puede estar no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, con la condición de que cuando Y sea halo, Z sea un enlace químico, o

ZY, tomado junto, es NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ o PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ o PR₄NR₅R₇,



R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior, en los que

5 R₄, R₅ y R₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos con grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

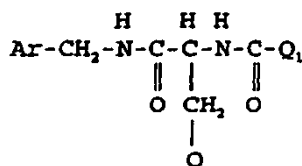
R₇ es R₆ o COOR₈ o COR₈;

10 R₈ es hidrógeno o alquilo inferior, o aril-alquilo inferior, y el grupo arilo o alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

n es 1-4; y

15 a es 1-3.

La patente US n° 5.773.475 también describe compuestos adicoinales útiles para tratar trastornos del SNC. Estos compuestos son N-bencil-2-amino-3-metoxi-propionamidas que tienen la fórmula:



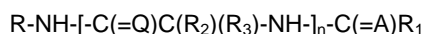
20 en la que

Ar es arilo que está no sustituido o sustituido con halo;

25 Q es alcoxi inferior; y

Q₁ es CH₃.

30 Harris, en la patente US n° 6.133.261, describe un método para tratar o prevenir la apoplejía en un ser humano, administrando al mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula:



35 en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, aril(alquilo inferior), heterocíclico, heterocíclico(alquilo inferior), (alquilo inferior)heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior(alquilo inferior), y R está no sustituido o está sustituido con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

40 R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, aril(alquilo inferior), arilo, heterocíclico, (alquilo inferior)heterocíclico, heterocíclico(alquilo inferior), cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior(alquilo inferior), cada uno no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, y

45 R₂ y R₃ son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, aril(alquilo inferior), arilo, heterocíclico, heterocíclico(alquilo inferior), (alquilo inferior)heterocíclico, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior(alquilo inferior), SO₃⁻, o Z-Y, en los que R₂ y R₃ pueden estar no sustituidos o sustituidos con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

50 Z es O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ o un enlace químico;

55 Y es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril(alquilo inferior), alquenilo inferior, alquinilo inferior, halo, heterocíclico, heterocíclico(alquilo inferior), (alquilo inferior)heterocíclico, cicloalquilo, cicloalquilo(alquilo inferior), e Y puede estar no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, con la condición de que cuando Y sea halo, Z sea un enlace químico;

o ZY, tomado junto, es NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇, NR₄C(O)R₅, SC(O)R₅, NR₄CO₂R₅, SCO₂R₅, NR₄C(O)R₅R₆, NR₄C(O)NR₅S(O)_aR₆, NR₄C(S)R₅R₆, NR₄C(=Q)MNR₅C(=A)OR₆, o C(S)NH₂;

60

R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril(alquilo inferior), alquenilo inferior, o alquinilo inferior, en los que R₄, R₅ y R₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

5 R₇ es R₆, COOR₈, o C(O)R₈,

R₈ es hidrógeno o alquilo inferior, o aril(alquilo inferior), y el grupo arilo o alquilo puede estar no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

10 A y Q son, independientemente, O o S;

M es una cadena de alquileo que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un enlace químico;

n es 1-4; y

15

a es 1-3;

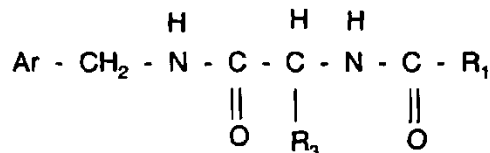
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se ha encontrado que estos péptidos en las patentes US nº 5.378.729 y nº 5.773.475 son útiles para tratar el dolor, incluyendo el dolor neuropático. Además, estos compuestos no son adictivos, y no muestran los efectos secundarios de los fármacos comercialmente disponibles descritos anteriormente en esta memoria.

25 El documento WO 99/43309 describe compuestos anticonvulsivos tales como N-acetilo, N'-bencilglicinamida y N-benciloxycarbonil-glicinamida-Z-glicinamida como útiles para el tratamiento de los trastornos del dolor crónicos. El sustituyente en el átomo de carbono alfa para C(O) y NH es hidrógeno.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la siguiente fórmula (I) para la preparación de un medicamento eficaz en el tratamiento o la prevención del dolor en un mamífero:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Ar es arilo que está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones;

40 R₁ es alquilo;

R₃ es alquilo, alquenilo, alquinilo, aril-alquilo, arilo, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo, alquilo-heterocíclico, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones, o es ZY;

45

Z es O, S, S(O)_a, NR₄ o PR₄;

Y es hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo, alquil-heterocíclico, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, e Y está no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, o ZY, tomado junto, es NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇, NR₄C(=O)OR₅, SC(=O)OR₅, SC(=O)R₅ o NR₄C(=O)R₅,

50

R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo, o alquinilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

55

R₇ es hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, o R₇ es COOR₈ o COR₈,

R₈ es hidrógeno, alquilo o aril-alquilo, estando el grupo arilo o alquilo opcionalmente sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

a es 1-3

en los que alquilo contiene 1-6 átomos de carbono, alqueno contiene 2-6 átomos de carbono, alquino contiene 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo contiene de 3 a 18 átomos de carbono anulares y hasta un total de 25 átomos de carbono, halo es fluoro, cloro, bromo o yodo, heterocíclico se selecciona de entre el grupo constituido por furilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, quinolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, morfolinilo, benzoxazolilo, tetrahidrofurilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, furazanilo, N-metilindolilo, metilfurilo, piridazinilo, pirimidinilo, metilpirrolilo, pirazinilo, piridilo, epoxi, aziridino, oxetanilo, azetidino y los N-óxidos de los heterocíclicos que contienen nitrógeno enumerados aquí anteriormente que tienen un átomo de nitrógeno anular,

y los grupos dadores de electrones y extractores de electrones son halo, nitro, alcanilo, formilo, arilalcanoilo, ariloilo, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, ciano, arilo, trifluorometilo, ariloxi, sulfonilo, sulfóxido, heterocíclico, guanidina, amonio cuaternario, alqueno, alquino, sales de sulfonio, hidroxilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, amino-alquilo, mercapto, alquilitio, o alquilditio.

Todas las definiciones proporcionadas en la presente memoria se aplican a la totalidad de las fórmulas proporcionadas en la presente solicitud.

Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar el dolor, incluyendo el dolor neuropático. Estos compuestos se describen en la patente US nº 5.378.729.

Como se define en la presente memoria, los grupos "alquilo", cuando se usan solos o en combinación con otros grupos, son alquilo inferior que contiene de 1 hasta 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o ramificado. Estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo, hexilo.

Los grupos "aril alquilo" incluyen, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenisopropilo, fenbutilo, difenilmetilo, 1,1-difeniletilo, 1,2-difeniletilo.

El término "arilo", cuando se usa solo o en combinación, se refiere a un grupo aromático que contiene de 6 hasta 18 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono, e incluye los aromáticos polinucleares. Estos grupos arilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, y son anillos condensados. Un compuesto aromático polinuclear, como se usa aquí, engloba sistemas de anillos aromáticos condensados bicíclicos y tricíclicos que contienen de 10-18 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono. El grupo arilo incluye fenilo, y los aromáticos polinucleares, por ejemplo, naftilo, antraceno, fenantreno, azuleno. El grupo arilo también incluye grupos como ferroceno.

"Alqueno" es un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y por lo menos un doble enlace. Estos grupos pueden ser de cadena lineal o ramificados, y pueden estar en forma Z o E. Tales grupos incluyen vinilo, propeno, 1-butenilo, isobutenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, (Z)-2-pentenilo, (E)-2-pentenilo, (Z)-4-metil-2-pentenilo, (E)-4-metil-2-pentenilo, pentadieno, por ejemplo, 1, 3- ó 2,4-pentadieno.

El término "alquino" es un grupo alquino que contiene 2 a 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal así como ramificado. Incluye grupos etino, propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo.

El término "cicloalquilo", cuando se usa solo o en combinación, es un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 18 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, y los anillos pueden estar condensados. El cicloalquilo puede estar completamente saturado, o parcialmente saturado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, ciclooctenilo, cicloheptenilo, decalinilo, hidroindano, indano, fenilo, pino, adamantano. Cicloalquilo incluye las formas cis o trans. Además, los sustituyentes pueden estar en las posiciones endo o exo en los sistemas bicíclicos con puentes.

La expresión "extractor de electrones y dador de electrones" se refiere a la capacidad de un sustituyente para extraer o donar electrones, respectivamente, con relación a la del hidrógeno si el átomo de hidrógeno ocupase la misma posición en la molécula. Estos términos son bien comprendidos por el experto en la materia, y se explican en *Advanced Organic Chemistry*, de J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, p. 16-18 (1985). Los grupos extractores de electrones comprenden halo, incluyendo bromo, fluoro, cloro, yodo y similares; nitro, carboxi,

alquenilo inferior, alquinilo inferior, formilo, carboxiamido, arilo, amonio cuaternario, trifluorometilo, aril-alcanoilo inferior, carbalcoxi y similares. Los grupos dadores de electrones comprenden grupos como hidroxilo, alcoxi inferior, incluyendo metoxi, etoxi y similares; alquilo inferior, tal como metilo, etilo y similares, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior) amino, ariloxi tal como fenoxi; mercapto, alquiltio inferior, disulfuro (alquilditio inferior).

5

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, yodo.

El término "acilo" significa alcanoilo.

10 Como se emplea en la presente memoria, el sustituyente heterocíclico contiene por lo menos un átomo anular de azufre, nitrógeno u oxígeno, pero también puede incluir uno o varios de dichos átomos en el anillo, pero preferiblemente no más de 5 heteroátomos en el anillo. Los sustituyentes heterocíclicos contemplados por la presente invención incluyen compuestos heteroaromáticos y compuestos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados. Estos compuestos heterocíclicos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, y son
15 anillos condensados. Pueden contener de 3 hasta 18 átomos anulares, y hasta un total de 17 átomos de carbono anulares, y hasta un total de 25 átomos de carbono. Los heterocíclicos son seleccionados de entre furilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, quinolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, morfolinilo, benzoxazolilo, tetrahydrofurilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, pirazolindinilo, imidazolindinilo, imadazolindinilo, pirrolidinilo, furazanilo, N-
20 metilindolilo, metilfurilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridilo, epoxi, aziridino, oxetanilo, acetidinilo, los N-óxidos de los heterociclos que contienen nitrógeno, tales como los óxidos nítricos de piridilo, pirazinilo, y pirimidinilo. Los compuestos heterocíclicos preferidos son tienilo, furilo, pirrolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, metilpirrolilo, morfolinilo, piridilo, pirazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, y piridazinilo. El compuesto heterocíclico preferido es un compuesto heterocíclico de 5 ó 6 miembros. El compuesto heterocíclico especialmente preferido es furilo, piridilo,
25 pirazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, y piridazinilo. El compuesto heterocíclico más preferido es furilo, piridilo, tiazolilo y tienilo.

Los valores preferidos de Ar son arilo, especialmente en los que cuyo anillo fenilo no está sustituido o está sustituido con grupos dadores de electrones o con grupos extractores de electrones, tales como halo (por ejemplo, F).

30

R₁ es alquilo. El grupo R₁ más preferido es metilo.

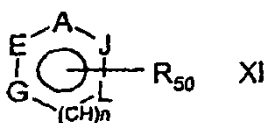
Los sustituyentes dadores de electrones y los sustituyentes extractores de electrones más preferidos son halo, nitro, alcanoilo, formilo, arilalcanoilo, ariloilo, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, ciano, sulfonilo, sulfóxido, compuesto
35 heterocíclico, guanidina, amonio cuaternario, alquenilo inferior, alquinilo inferior, sales de sulfonio, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior) amino, aminoalquilo inferior, mercapto, alquiltio inferior, y alquilditio inferior. El término "sulfuro" engloba mercapto y alquiltio, mientras que el término disulfuro engloba alquilditio. Se prefiere más que los grupos dadores de electrones y los grupos extractores de electrones no contengan un grupo cíclico. Los grupos dadores de electrones y extractores de electrones pueden estar sustituidos en uno cualquiera de R₁, R₃, R₄, R₅ o R₆, R₇ o R₈ como se define en la presente memoria.

40

Los grupos ZY representativos de R₃ incluyen hidroxilo, alcoxi, tal como metoxi, etoxi, ariloxi, tal como fenoxi; tioalcoxi, tal como tiometoxi, tioetoxi; tioariloxi tal como tiofenoxi; amino; alquilamino, tal como metilamino, etilamino; arilamino, tal como anilino; dialquilamino inferior, tal como, dimetilamino; sal de trialquilamonio; hidrazino; alquilhidrazino y
45 arilhidrazino, tal como N-metilhidrazino, N-fenilhidrazino, carbalcoxihidrazino, aralcoxycarbonilhidrazino, ariloxycarbonilhidrazino, hidroxilamino, tal como N-hidroxilamino (-NH-OH), alcoxiamino inferior [(NHOR₁₈), en el que R₁₈ es alquilo inferior], N-alquilhidroxilamino inferior [(NR₁₈)OH, en el que R₁₈ es alquilo inferior], N-alquilo inferior-O-alquilo inferior-hidroxiamino, es decir, [N(R₁₈)OR₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son independientemente alquilo inferior] y o-hidroxilamino (-O-NH₂); alquilamido tal como acetamido; trifluoroacetamido; alcoxiamino inferior (por ejemplo, NH(OCH₃); y heterocíclico amino, tal como pirazoilamino.

50

Los grupos heterocíclicos preferidos, representativos de R₂ y R₃, son restos heterocíclicos monocíclicos de la fórmula:



55

o aquellos que corresponden a una forma parcial o totalmente saturada de los mismos, en los que n es 0 ó 1; y

R₅₀ es H o un grupo extractor de electrones, o un grupo dador de electrones;

60

A, Z, L y J son independientemente CH, o un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por N, O, S; y

G es CH, o un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por N, O y S,

pero cuando n es 0, G es CH, o un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por NH, O y S, con la condición de que por lo menos dos de A, E, L, J y G sean heteroátomos.

5 Cuando n es 0, el resto heteroaromático anterior es un anillo de cinco miembros, mientras que si n es 1, el resto heterocíclico es un resto heterocíclico monocíclico de seis miembros. Los restos heterocíclicos preferidos son aquellos compuestos heterocíclicos mencionados anteriormente que son monocíclicos.

10 De este modo, la definición de heterocíclico monocíclico más preferido de R₃ es furilo, tienilo, tiazolilo, y piridilo.

Si el anillo representado en la presente memoria anteriormente contiene un átomo anular de nitrógeno, entonces también se contemplan dentro del alcance de la invención las formas de N-óxido.

15 Cuando R₃ es un grupo heterocíclico de la fórmula anterior, se puede enlazar a la cadena principal mediante un átomo de carbono anular.

Otros restos preferidos de R₃ son arilo, por ejemplo fenilo, arilalquilo, por ejemplo bencilo, y alquilo.

20 Se entenderá que los grupos preferidos de R₃ pueden estar no sustituidos, o pueden estar sustituidos con grupos dadores de electrones o extractores de electrones. Se prefiere que el grupo extractor de electrones o que el grupo dador de electrones no contenga un grupo cíclico, excepto que el grupo extractor de electrones o el grupo dador de electrones sea un grupo hidrocarbilo que contenga sólo átomos de carbono e hidrógeno.

25 Es más preferido que R₃ sea alquilo, ya sea no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o con un grupo dador de electrones, tal como alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, N-hidroxilamino, N-alquilo inferior-hidroxilamino, N-alquilo inferior-O-alquilo inferior y alquilhidroxilamino.

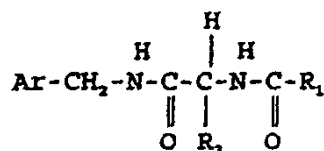
30 Se prefiere que R₃ sea hidrógeno, un grupo alquilo que está no sustituido o que está sustituido con por lo menos un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones o con ZY. En esta realización preferida, se prefiere más que R₃ sea un grupo alquilo tal como metilo, que no esté sustituido, o que esté sustituido con un grupo dador de electrones, NR₄OR₅ u ONR₄R₇, en los que R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o alquilo. Se prefiere que el grupo dador de electrones sea alcoxi, y especialmente metoxi o etoxi.

35 También se prefiere que Ar sea **arilo**. El arilo más preferido es el fenilo. En una forma de realización preferida, el grupo arilo puede no estar sustituido, o puede estar sustituido con un grupo dador de electrones o extractor de electrones. Si el anillo arílico en Ar está sustituido, se prefiere enormemente que esté sustituido con un grupo extractor de electrones, especialmente sobre el anillo arílico. El grupo extractor de electrones más preferido para Ar es halo, especialmente fluoro.

40 R₁ es alquilo, especialmente metilo.

45 Los compuestos más preferidos son compuestos de fórmula I en la que R₃ es un grupo alquilo, especialmente metilo, que está sustituido con un grupo dador de electrones o extractor de electrones, o con ZY; Ar es arilo, en el que el grupo arilo está sustituido o no sustituido. En esta forma de realización, lo más preferido es que R₃ sea un grupo alquilo, especialmente metilo, sustituido con un grupo dador de electrones, tal como alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi), NR₄OR₅ u ONR₄R₇, en los que estos grupos se definen aquí anteriormente.

50 Los compuestos más preferidos utilizados son los de la fórmula:



en la que

55 Ar es arilo, especialmente fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones;

R₁ es alquilo; y

60 R₃ es tal como se define aquí, pero especialmente alquilo, el cual está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, o es ZY. Se prefiere todavía más, en esta forma

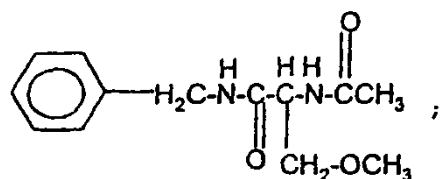
de realización, que R₃ sea un grupo alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones, tal como alcoxi, o NR₄OR₅ o ONR₄R₇. Se prefiere aún más que R₃ sea CH₂-Q, en el que Q es alcoxi, NR₄OR₅ o ONR₄R₇, en los que R₄ es hidrógeno o alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, R₅ es hidrógeno o alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, y R₇ es hidrógeno o alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono.

5 El R₁ preferido es CH₃.

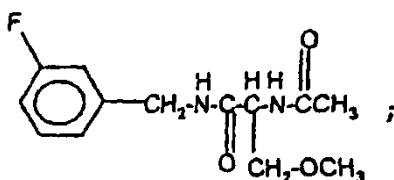
El arilo más preferido es fenilo.

10 Los compuestos más preferidos incluyen:

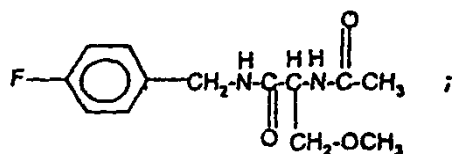
(R)-N-Bencil-2-acetamido-3-metoxipropionamida,



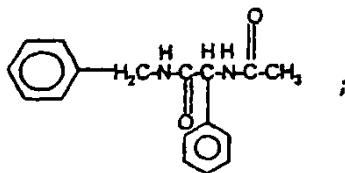
15 O-metil-N-acetil-D-serin-m-fluorobencilamida,



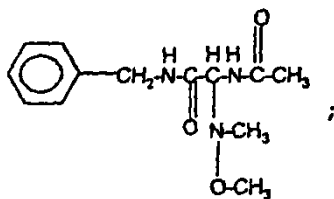
20 O-metil-N-acetil-D-serin-p-fluorobencilamida,



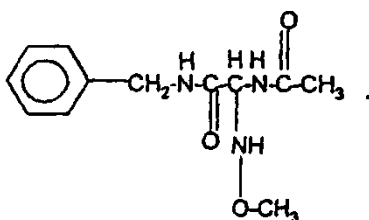
25 N-acetil-D-fenilglicinbencilamida;



Bencilamida del ácido D-1,2-(N,O-dimetilhidroxilamino)-2-acetamidocético,



30 Bencilamida del ácido D-1,2-(O-metilhidroxilamino)-2-acetamidoacético,

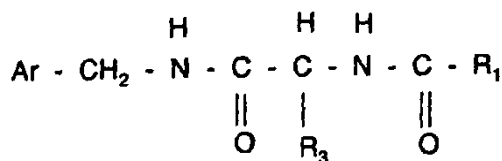


Algunos de los compuestos preferidos se describen en la patente US nº 5.773.475.

- 5 Se entiende que se contemplan dentro del alcance de la presente invención las diversas combinaciones y permutaciones de los grupos de Markush de R₁, R₃ y Ar descritos en la presente memoria. Además, la presente invención también engloba compuestos y composiciones que contienen uno o más elementos de cada uno de los diversos agrupamientos de Markush en R₁, R₃ y Ar, y sus diversas combinaciones. De este modo, por ejemplo, la presente invención contempla que R₁ puede ser uno o más de los alquilo enumerados aquí anteriormente, en combinación con cualquiera y con todos los sustituyentes de R₃ y Ar.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden contener uno (1) o más carbonos asimétricos, y pueden existir en formas racémicas y formas ópticamente activas. La configuración alrededor de cada carbono asimétrico puede ser la forma D o L. (Es bien conocido en la técnica que la configuración alrededor de los átomos de carbono quirales también se puede describir como R o S en el sistema de nomenclatura de Cahn-Prelog-Ingold). Se contemplan mediante la presente invención todas las diversas configuraciones alrededor de cada carbono asimétrico, incluyendo los diversos enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros, diastereómeros o de ambos.

- 20 En la cadena principal, existe asimetría en el átomo de carbono al que se unen los grupos H y R₃. Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula



- 25 en la que Ar, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, Z e Y son como se definen previamente.

Como se usa en la presente memoria, el término configuración se refiere a la configuración alrededor del átomo de carbono al que están unidos H y R₃, incluso aunque estén presentes en la molécula otros centros quirales. Por lo tanto, cuando se haga referencia a una configuración particular, tal como D o L, se entenderá que significa el estereoisómero D o L en el átomo de carbono al que están unidos H y R₃. Sin embargo, también incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros en otros centros quirales, si los hay, presentes en el compuesto.

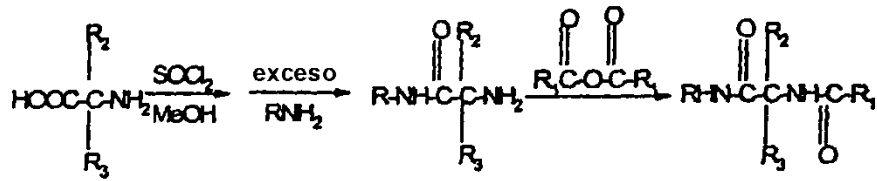
Los compuestos de la presente invención están dirigidos a todos los isómeros ópticos, es decir, los compuestos de la presente invención son el estereoisómero L o el estereoisómero D (en el átomo de carbono al que están unidos R₂ y R₃). Estos estereoisómeros se pueden encontrar en mezclas del estereoisómero L y D, por ejemplo, mezclas racémicas. Se prefiere el estereoisómero D.

Dependiendo de los sustituyentes, los presentes compuestos pueden formar igualmente sales de adición. Todas estas formas se contemplan dentro del alcance de esta invención, incluyendo mezclas de las formas estereoisómeras.

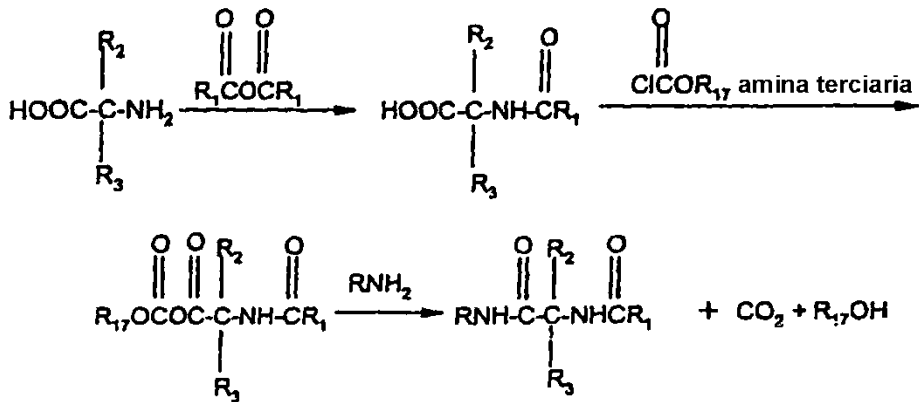
Los siguientes tres esquemas de preparación son generalmente ejemplificativos del procedimiento que se puede utilizar para la preparación de los compuestos utilizados. Estos se describen en las patentes US nº 5.378.729 y nº 5.773.475.

45

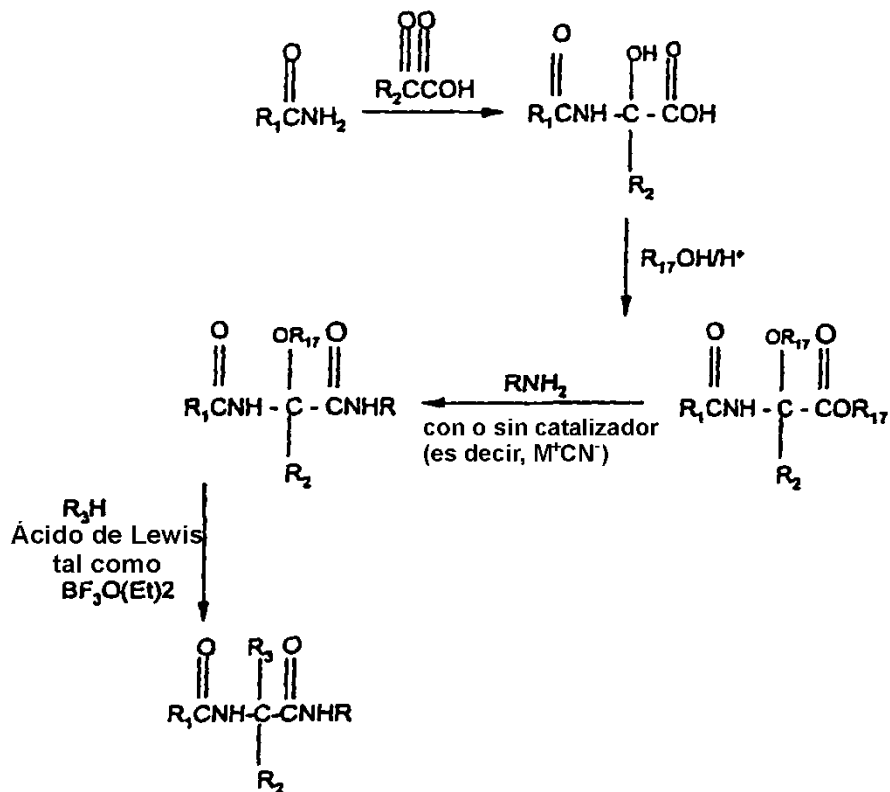
Esquema I



Esquema II

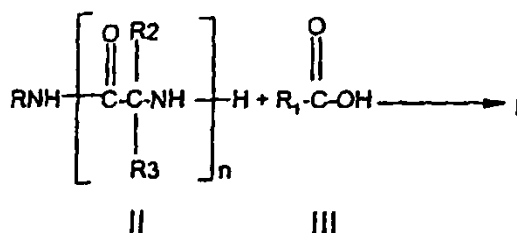


Esquema III



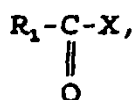
en los que R₂ = H, y R₁ y R₃ son como se definen aquí anteriormente, y R₁₇ es alquilo inferior, arilo o arilalquilo.

- 5 Más específicamente, estos compuestos se pueden preparar mediante procedimientos reconocidos en la técnica, a partir de compuestos conocidos o de intermedios fácilmente preparables. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar aminas de Fórmula II con un derivado acilante de un ácido carboxílico de Fórmula III, en condiciones de formación de amidas:

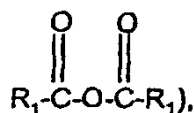


en las que R = Ar, R₂ = H, y R₁ y R₃ son como se definen en la presente memoria anteriormente, y n es 1.

5 Las condiciones de formación de amidas citadas en la presente memoria implican el uso de derivados conocidos de los ácidos descritos, tales como los haluros de ácidos, (por ejemplo,



10 en el que X es Cl, Br), anhídridos (por ejemplo,

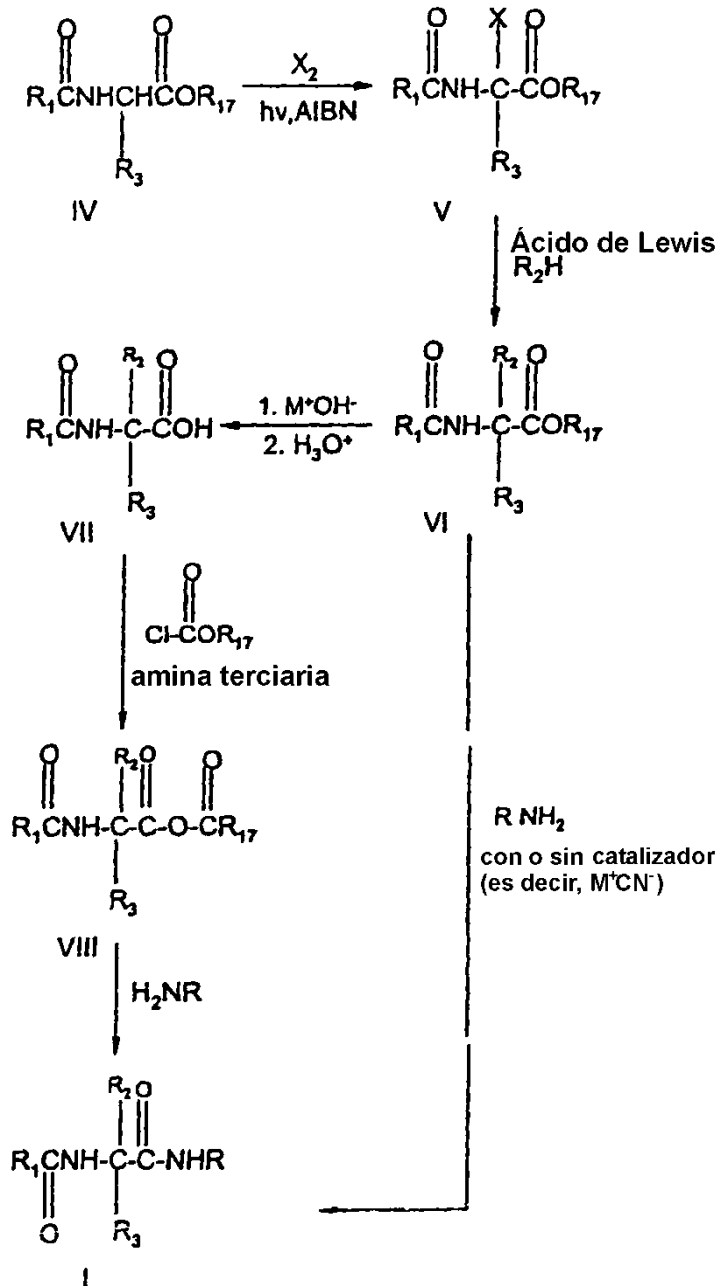


15 anhídridos mixtos, o ésteres de alquilo inferior, y similares. Se prefiere que el derivado acilante usado sea el anhídrido. Cuando se emplean ésteres de alquilo, se puede efectuar la formación del enlace amídico mediante cianuros metálicos tales como cianuros de sodio o de potasio.

20 En el Esquema IV se representa otro procedimiento ejemplificativo para preparar compuestos en los que R₃ es aromático o heteroaromático.

El éster (IV) se hace reaccionar con halógeno y luz ultravioleta en presencia de un catalizador, por ejemplo AIBN, para formar el haloderivado (V). El derivado (V) se hace reaccionar en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, con un compuesto aromático o heteroaromático para formar el compuesto (VI). El compuesto (VI) se hidroliza a su vez y se hace reaccionar entonces con haloformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo, en presencia de una amina terciaria, para generar el anhídrido mixto del éster carbónico del N-acilaminoácido (VIII). Este intermedio se hace reaccionar con una amina, en condiciones de formación de amidas, para dar el compuesto de Fórmula (I). Como alternativa, (VI) se puede hacer reaccionar directamente con una amina (RNH₂), opcionalmente en presencia de un catalizador metálico, tal como cianuros metálicos, por ejemplo cianuro de potasio o de sodio, en condiciones de formación de amidas, para formar un compuesto de Fórmula I. Como alternativa, el compuesto VIII se puede preparar mediante un método independiente, y se puede convertir en VI, que se hace reaccionar entonces con una amina, con o sin catalizador, para formar el compuesto de Fórmula I.

Esquema IV



en el que X = halógeno (es decir, Cl, Br);

R₁₇ = alquilo inferior, arilo, o arilalquilo; y

5

M⁺ = catión metálico (es decir, Na⁺, K⁺).

Para la preparación de compuestos en los que R₃ es Z-Y como se define en la presente memoria anteriormente, se pueden emplear dos rutas sintéticas adicionales. En un esquema, para la preparación de estos complejos, se usó una reacción de sustitución:

10

la temperatura de reflujo del disolvente.

Como una comodidad adicional, la reacción de formación de amidas se puede efectuar en presencia de una base, tal como una amina orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina, piridina, 4-metil-morfolina, picolinas y similares, particularmente cuando se forma haluro de hidrógeno mediante la reacción de formación de amidas, por ejemplo la reacción de un haluro de acilo y la amina de fórmula II. Por supuesto, en aquellas reacciones en las que se produzca haluro de hidrógeno, también se puede usar cualquiera de los aceptores de haluro de hidrógeno usados habitualmente.

El ácido mineral o ácido de Lewis exacto empleado en la reacción variará dependiendo de la transformación dada, de la temperatura requerida para la conversión, y de la sensibilidad del reactivo con respecto al ácido en la mezcla de reacción.

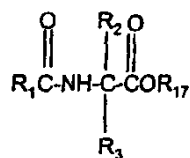
Los diversos sustituyentes, por ejemplo como se definen en R, R₁ y R₃, pueden estar presentes en los compuestos de partida, se pueden añadir a uno cualquiera de los intermedios, o se pueden añadir después de la formación de los productos finales, mediante métodos conocidos de reacciones de sustitución o de conversión. Por ejemplo, los grupos nitro se pueden añadir al anillo aromático mediante nitración, y el grupo nitro se puede convertir en otros grupos, tal como amino, mediante reducción, y halo mediante diazotación del grupo amino y sustitución del grupo diazo. Los grupos alcanoilo se pueden sustituir sobre los grupos arilo mediante acilación de Friedel-Crafts. Los grupos acilo se pueden transformar entonces en los grupos alquilo correspondientes mediante diversos métodos, incluyendo la reducción de Wolf-Kishner o mediante la reducción de Clemmensen. Los grupos amino se pueden alquilar para formar grupos mono, dialquilamino y trialquilamino; y los grupos mercapto e hidroxí se pueden alquilar para formar los correspondientes tioéteres o éteres, respectivamente. Los alcoholes primarios se pueden oxidar mediante agentes oxidantes conocidos en la técnica, para formar ácidos carboxílicos o aldehídos, y los alcoholes secundarios se pueden oxidar para formar cetonas. De este modo, se pueden emplear reacciones de sustitución o de oxidación, o una combinación de las mismas, para proporcionar una variedad de sustituyentes a lo largo de la molécula del material de partida, de los intermedios, o del producto final.

En las reacciones anteriores, si los propios sustituyentes son reactivos, entonces los propios sustituyentes se pueden proteger según técnicas conocidas en la técnica. Se puede emplear una variedad de grupos protectores conocidos en la técnica. Ejemplos de muchos de estos posibles grupos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis", de T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981.

Las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar en los isómeros puros mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía.

Los compuestos existen obviamente en formas estereoisómeras, y los productos obtenidos de este modo pueden ser mezclas de los isómeros, que se pueden resolver. Los derivados de aminoácidos funcionalizados, ópticamente puros, se pueden preparar directamente a partir del intermedio quiral puro correspondiente. Igualmente, los productos racémicos se pueden resolver en las antípodas ópticas, por ejemplo mediante separación de sus sales diastereómeras, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, mediante hidrólisis enzimática selectiva, por ejemplo digestión con papaína, o mediante el uso de una fase estacionaria quiral en una separación cromatográfica, tal como mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC). Para una discusión de las fases estacionarias quirales para HPLC, véase DeCamp, Chirality, 1, 2-6 (1989).

Por ejemplo, una mezcla racémica de un intermedio en cualquiera de los esquemas dibujados anteriormente presentan la fórmula:



en la que $\text{R}_2 = \text{H}$, R₁₇ es H (que se puede preparar según los procedimientos de los Esquemas 1, 2, 3 ó 4), se hace reaccionar con una amina ópticamente activa, RNH₂, por ejemplo (R)(+)-α-metil-bencilamina, para formar un par de sales diastereómeras. Los diastereómeros se pueden separar entonces mediante técnicas reconocidas, conocidas en la técnica, tales como la recristalización fraccionada y similares.

En otro método, una mezcla racémica de los productos finales o intermedios se puede resolver usando métodos enzimáticos. Puesto que las enzimas son moléculas quirales, se pueden usar para separar la modificación racémica, puesto que actuará preferentemente sobre uno de los compuestos, sin afectar al enantiómero. Por ejemplo, se puede usar acilasa, tal como acilasa I, para separar la modificación racémica de un intermedio, el ácido D,L(±)-α-acetamido-2-furanacético. Actúa sobre el ácido L(±)-α-acetamido-2-furanacético, pero no actuará sobre el

enantiómero D. De este modo, se puede aislar el ácido D(-)- α -acetamido-2-furanacético. El intermedio se puede hacer reaccionar entonces con la amina (RNH₂), en condiciones de formación de amidas como se describe aquí anteriormente, para formar el compuesto de Fórmula I.

5 Los compuestos utilizados en la presente invención son útiles como tales según se representan en la Fórmula I, o se pueden emplear en forma de sales a la vista de su naturaleza básica debido a la presencia del grupo amino libre. De este modo, los compuestos de Fórmula I forman sales con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos, incluyendo ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales con ácidos terapéuticamente aceptables son útiles por supuesto en la preparación de formulaciones en las que lo más ventajoso es el aumento de solubilidad en agua.

10 Estas sales farmacéuticamente aceptables también tienen eficacia terapéutica. Estas sales incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, perclórico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico (por ejemplo, ácidos p-toluenosulfónicos, bencenosulfónicos), fosfórico y malónico y similares.

15 Se prefiere que el compuesto utilizado en la presente invención se use en cantidades terapéuticamente eficaces.

20 El médico determinará la dosis de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y que variará con la forma de administración y el compuesto particular escogido, y además variará con el paciente bajo tratamiento, con la edad del paciente, y con el tipo de enfermedad que se esté tratando. Generalmente deseará iniciar el tratamiento con dosis bajas, sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto, e incrementará la dosificación mediante pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Los compuestos son útiles, de la misma manera, como agentes terapéuticos comparables, y el nivel de dosificación es del mismo orden

25 de magnitud que el generalmente empleado con estos otros agentes terapéuticos.

En una forma de realización preferida, los compuestos utilizados se administran en cantidades que oscilan desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, por día. Este régimen de dosificación se puede ajustar por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas, o la dosis se puede reducir proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar de manera conveniente, tal como mediante las vías oral, intravenosa (cuando sean solubles en agua), intramuscular o subcutánea.

30 Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar oralmente, por ejemplo con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar directamente en el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo de Fórmula I se puede incorporar con excipientes, y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 1% del compuesto activo de Fórmula I. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, y puede estar convenientemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo de Fórmula I en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención contienen entre

35 aproximadamente 10 mg y 6 g del compuesto activo de Fórmula I.

Los comprimidos, trociscos, pastillas, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similar; un agente lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido.

40 Como revestimientos, o de otro modo para modificar la forma física de la unidad de dosificación, pueden estar presentes otros materiales diversos. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas o cápsulas se pueden revestir con goma laca, con azúcar o con ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como sabor de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación debería de ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida. Por ejemplo, se contemplan formas de dosificación de liberación sostenida en las que el ingrediente activo está unido a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, puede estar recubierta con un revestimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.

45 El compuesto activo también se puede administrar parenteral o intraperitonealmente. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerina, polietilenglicoles líquidos, y sus mezclas, y en aceites. En condiciones normales de

almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

5 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones o polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe de ser estéril y debe de ser fluida hasta el grado de que se pueda inyectar fácilmente. Debe de ser estable en las condiciones de preparación y de almacenamiento, y se debe de conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similar), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido, en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede llevar a cabo mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante el uso, en las composiciones, de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

20 Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el uso de técnicas de secado por vacío y de liofilización sobre el ingrediente activo más cualesquiera ingredientes adicionales deseados procedentes de su o sus disoluciones previamente filtradas de forma estéril.

30 Como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" comprende cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción para sustancias farmacéuticas activas que son bien conocidos en la técnica. Excepto en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

35 Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Como se usa aquí, la forma de unidad de dosificación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos mamíferos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los datos para las nuevas formas de unidad de dosificación de la invención están dictados por, y dependen directamente de, (a) las características únicas del material activo y del efecto terapéutico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formulación de tal material activo para el tratamiento de una enfermedad en sujetos vivos que tienen una enfermedad en la que está alterada la salud corporal como se describe aquí en detalle.

45 El ingrediente activo principal se formula para la administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado en una forma de unidad de dosificación como se describe aquí anteriormente. Una dosis unitaria puede contener, por ejemplo, el compuesto activo principal en cantidades que oscilan desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo está generalmente presente en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 750 mg/ml de vehículo. En el caso de composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosis se determinan con referencia a la dosis habitual y la manera de administración de dichos ingredientes.

55 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, preferiblemente mamíferos, tales como, por ejemplo, gatos, perros, caballos, vacas, cerdos, ratones, ratas y primates, incluyendo los seres humanos. El paciente preferido es un ser humano.

El término "tratar" se refiere a aliviar el dolor asociado con una enfermedad o patología, o aliviar la enfermedad o patología del paciente.

60 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del dolor crónico. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dolor crónico" es definida como dolor que persiste durante un periodo prolongado, por ejemplo, mayor que de tres a seis meses, aunque los signos característicos descritos a continuación en la presente memoria pueden producirse antes o después de dicho periodo. Los signos vegetativos, tales como aparición de astenia, trastornos del sueño, disminución del apetito, ageusia de los alimentos, pérdida de peso, disminución de la libido y estreñimiento.

65

Un tipo de dolor crónico en el que los compuestos de la presente invención resultan especialmente útiles para su tratamiento son el dolor nociceptivo y el dolor neuropático. Como es utilizado en la presente memoria, el "dolor nociceptivo" es el dolor que se considera acorde a la activación en curso de las fibras nerviosas viscerales o somáticas sensibles al dolor. Este dolor es experimentado típicamente como sordo y continuo o similar a una presión cuando los nervios somáticos están implicados.

Por otro lado, el dolor neuropático es causado por el daño sobre el tejido nervioso. El dolor puede resultar del daño sobre el sistema nervioso que implica la reorganización del procesamiento somatosensorial central, es decir, dolores de diferenciación (los debidos a la interrupción completa o parcial de la actividad neural aferente central o periférica) y los dependientes de los dolores mediados por el sistema nervioso simpático (los dependientes de la actividad simpática eferente). Alternativamente, el dolor puede resultar de una patología o procesos periféricos en curso, tales como formación de neuromas o compresión nerviosa.

El dolor asociado con estos dolores neuropáticos es un dolor profundo, es decir, un dolor urente espontáneo acompañado habitualmente por un componente lancinante sobreimpuesto. Otras sensaciones de dolor, tales como hiperestesia, hiperalgesia, alodinia (dolor a partir de un estimulante no nocivo) e hiperpatía (respuesta al dolor exagerada, particularmente desagradable) pueden asimismo sentirse por el paciente que experimenta un dolor neuropático.

Los compuestos de la presente invención son administrados a un paciente que padece dolor neuropático en una cantidad analgésica eficaz. Estas cantidades son equivalentes a las cantidades terapéuticamente eficaces descritas anteriormente en la presente memoria.

Además de tratar el dolor neuropático, los compuestos de la presente invención presentan utilidad en el tratamiento o la prevención del dolor, por ejemplo, el dolor crónico. Dicho dolor crónico puede ser resultado de la cirugía, un traumatismo, cefalea, artritis, dolor asociado a un caso de cáncer terminal, o enfermedades degenerativas. Los compuestos de fórmula I presentan utilidad en el tratamiento del dolor del miembro fantasma que es resultado de la amputación de una extremidad.

Además, se cree, sin vincularse a la teoría, que el sitio de glicina insensible a la estricnina de los receptores NMDA está involucrado en el desarrollo del dolor persistente que sigue a una lesión tisular y nerviosa. La lesión tisular, tal como la causada por la inyección de una pequeña cantidad de formalina subcutáneamente en las patas traseras de un animal de prueba, se ha demostrado que produce un aumento inmediato de glutamato y aspartato en la médula espinal. Sin vincularse a la teoría, se cree que la administración de los compuestos de la presente invención reduce la respuesta de las neuronas del asta posterior de la médula espinal tras una inyección de formalina. Estas neuronas del asta posterior resultan críticas en el transporte de la señal del dolor desde la médula espinal hasta el cerebro y una respuesta reducida de estas neuronas indica una reducción del dolor percibido por el animal de prueba al que se ha infligido el dolor mediante una inyección de formalina subcutánea.

Debido a que los compuestos de la presente invención bloquean la respuesta neuronal del asta posterior inducida por una inyección de formalina subcutánea, resultan útiles para el tratamiento del dolor crónico, siendo dicho dolor causado por cirugía o amputación (dolor del miembro fantasma) o causando otras heridas (dolor por herida).

El grado de dolor es determinado midiendo la disminución de la cantidad de tiempo que el animal permanece lamiendo la pata inyectada con formalina tras la administración del fármaco.

En comparación con el vehículo control, la inyección intraperitoneal de los moduladores de receptores de glicina putativos de la presente invención 30 minutos antes de la inyección de formalina en la pata trasera inhibe significativamente el dolor crónico inducido por la formalina de una manera dependiente de la dosis como determina la reducción del tiempo invertido por el ratón lamiendo la pata trasera inyectada con formalina. Esto es representado en el ejemplo 2 a continuación en la presente memoria.

En los siguientes Ejemplos 1-5, se usaron los siguientes:

1. Animales

Se usaron ratones ICR machos o hembras y ratas Long Evans machos o hembras proporcionados por el centro de cría animal de MDS Panlabs Taiwan, Ltd. La localización espacial de los animales fue la siguiente: 45 x 23 x 15 cm para 10 ratones, 45 x 23 x 15 cm para 6 ratas. Los ratones y las ratas se enjaularon en jaulas APEC® (Allentown Gaging, Allentown, NJ 08501, USA.) en un aislador de presión positiva (NuAire®, Modo: Nu-605, velocidad del caudal de aire 50 ± 5 ft/min., filtro HEPA). Todos los animales se mantuvieron a temperatura controlada (22°C-24°C) y en un entorno de humedad (60%-80%) con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas durante por lo menos una semana en el laboratorio de MDS Panlabs Taiwan, antes de usarlos. Se garantizó el acceso libre a comida estándar de laboratorio para ratones y ratas (Fwusow Industry Co., Limited, Taiwan) y a agua del grifo. Todos los aspectos de este trabajo, incluyendo el enjaulado, la experimentación y la eliminación de los animales, se llevaron a cabo en

general según International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (principios de la guía internacional para la investigación biomédica que implica animales) (publicación CIOMS nº 90360194, 1985).

2. Productos químicos

Los productos químicos usados fueron ácido acético (Sigma, USA.), aspirina (ICN Biomedicals Inc.), CGS-19755 (RBI, USA.), diazepam (Sigma, USA.), formalina (Wako, Japón), morfina (National Narcotics Bureau of Taiwan), NMDA (Sigma, USA.), fenilquionona (Sigma, USA.) y disolución salina (Astar, Taiwan).

3. Se preparó (R)-N-bencil-3-acetamido-3-metoxipropionamida según el procedimiento en la patente US nº 5.773.475. En los siguientes ejemplos, se designará como Compuesto I.

Los siguientes experimentos ilustran la eficacia de los compuestos a la hora de tratar el dolor. En la primera serie de experimentos, se utilizó, a diferentes concentraciones, un compuesto representativo de la presente invención, (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (CMPD I).

En el primer estudio con animales en el Ejemplo 1, el grado de dolor experimentado por los ratones tras la inyección de ácido acético se observa por el número de retorcimientos. Si los ratones no experimentan dolor, no hay retorcimiento. Como era de esperar, si no se administra un agente que alivie el dolor a los ratones antes de la inyección del ácido acético, los ratones mostrarán retorcimiento.

El protocolo se basa en el ensayo de retorcimiento por ácido acético en ratones, desarrollado por R. Koster, *et al.*, Fed. Proc. 18, 412 (1939), y denominado ensayo de Koster, y Hunsakarai, S., *et al.*, J. Neuroscience Meth. 14: 69-76, 1985.

Ejemplo 1

Se administró la sustancia de ensayo PO (30 ó 100 mg/kg) a grupos de 3 ratones machos o hembras derivados de ICR, que pesan 22 ± 2 g, una hora antes de la inyección de ácido acético (0,5%, 20 ml/kg IP). La reducción del número de retorcimientos en un 50 por ciento o más ($\geq 50\%$) por grupo de animales, observada durante el período de 5 a 10 minutos después de la administración de ácido acético, con relación a un grupo de control tratado con vehículo, indicó actividad analgésica.

Los resultados se tabulan en la presente memoria a continuación.

Tabla 1

Protocolo nº 50390 Analgesia, Retorcimiento por ácido acético					
Compuesto	Vía	Dosis	Nº	Nº	% de inh. De retorcimientos
Agua destilada	PO	20 ml/kg	1	17	0
Agua destilada	PO	20 ml/kg	2	12	
Agua destilada	PO	20 ml/kg	3	18	
$\bar{x} \pm SEM 15,7 \pm 1,9$					
Compuesto I	PO	100 mg/kg	1	0	100
Compuesto I	PO	100 mg/kg	2	0	
Compuesto I	PO	100 mg/kg	3	0	
$\bar{x} \pm SEM 0 \pm 0$					
Compuesto I	PO	30 mg/kg	1	18	4
Compuesto I	PO	30 mg/kg	2	12	
Compuesto I	PO	30 mg/kg	3	15	
$\bar{x} \pm SEM 15 \pm 1,7$					
Aspirina	PO	100 mg/kg	1	0	100
Aspirina	PO	100 mg/kg	2	0	
Aspirina	PO	100 mg/kg	3	0	
$\bar{x} \pm SEM 0 \pm 0$					
Nota: Con el compuesto I, a una dosis de 100 mg/kg, 3 de 3 animales presentaron ligeras convulsiones 15 minutos después de la administración oral.					

Como se muestra claramente, la administración del compuesto I a 100 mg/kg fue eficaz reduciendo el dolor, según se indica por el número de retorcimientos. De hecho, cuando el compuesto I se administró a 100 mg/kg, los ratones no experimentaron retorcimientos después de la administración de ácido acético. Se observa el mismo resultado con aspirina, un analgésico conocido.

Este próximo experimento muestra que los compuestos de la presente invención también son eficaces reduciendo el dolor que resulta de la lesión de tejidos, tal como la provocada inyectando una pequeña cantidad de formalina subcutáneamente en la pata trasera de un ratón.

5

Ejemplo 2

Se administró la sustancia de ensayo (30 ó 100 mg/kg) a grupos de 5 ratones machos o hembras derivados de ICR, que pesan 22 ± 2 g, una hora antes de la inyección subplantar de formalina (0,02 ml, 5%). La reducción del tiempo de los lametones inducidos en la pata trasera, registrado durante el siguiente período de 20 a 30 minutos, en un 50 por ciento o más ($\geq 50\%$), indicó actividad analgésica.

10

Los resultados se tabulan a continuación:

15 **Tabla 2**

Compuesto	Vía	Dosis	N	Tiempo (s) durante el cual se está lamiendo		% de inh.
				Indiv.	Media	
Agua destilada	PO	20 ml/kg	1	146		
Agua destilada	PO	20 ml/kg	2	150		
Agua destilada	PO	20 ml/kg	3	121		
Agua destilada	PO	20 ml/kg	4	134		
Agua destilada	PO	20 ml/kg	5	88	128	0
Compuesto I	PO	100 mg/kg	1	0		-
Compuesto I	PO	100 mg/kg	2	0		
Compuesto I	PO	100 mg/kg	3	0		
Compuesto I	PO	100 mg/kg	4	0		
Compuesto I	PO	100 mg/kg	5	0	0	100
Compuesto I	PO	30 mg/kg	1	122		
Compuesto I	PO	30 mg/kg	2	125		
Compuesto I	PO	30 mg/kg	3	62		
Compuesto I	PO	30 mg/kg	4	127		
Compuesto I	PO	30 mg/kg	5	63	100	22
Aspirina	PO	300 mg/kg	1	30		
Aspirina	PO	300 mg/kg	2	36		
Aspirina	PO	300 mg/kg	3	51		
Aspirina	PO	300 mg/kg	4	9		
Aspirina	PO	300 mg/kg	5	54	36	72

Nota: Con el compuesto I, a una dosis de 100 mg/kg, 5 de 5 animales presentaron ligeras convulsiones 15 minutos después de la administración oral.

Los resultados muestran claramente que, a 100 mg/kg, el ratón se lamió menos que cuando se administró aspirina a 300 mg/kg. Por lo tanto, esto muestra que los compuestos de la presente invención son más eficaces que la aspirina reduciendo el dolor debido a daños en los tejidos.

20

El siguiente ejemplo ilustra que los compuestos de la presente invención no son agonistas del receptor de opioides.

Ejemplo 3

25

Se emplearon grupos de 4 ratones machos ICR, que pesan 22 ± 2 g. Se administró intraperitonealmente una dosis (30 mg/kg) de compuesto de ensayo disuelto en un vehículo de disolución salina. El grupo de control recibió vehículo solo. En el pretratamiento (0 minutos), se aplicó un haz centrado de calor radiante a la superficie dorsal media de la cola, para provocar una respuesta de movimiento rápido de la cola en los 6-7,5 segundos en animales pretratados. Se estableció un tiempo máximo de corte de 15 segundos. Se registró para cada animal, a 0 y 30 minutos después de la administración del compuesto de ensayo, el tiempo requerido para provocar una respuesta de dolor. La prolongación en un 50 por ciento o más ($\geq 50\%$) del tiempo requerido para provocar un movimiento rápido de la cola indicó actividad analgésica.

30

Los resultados se indican a continuación:

35

Tabla 3

Compuesto	Vía	Dosis	N	Respuesta 0 min.	Tiempo 30 min.	% de inh.
Disolución salina (Vehículo)	IP	20 ml/kg	1	6,2	6,2	
Disolución salina (Vehículo)	IP	20 ml/kg	2	6,6	5,6	
Disolución salina (Vehículo)	IP	20 ml/kg	3	7,0	5,3	
Disolución salina (Vehículo)	IP	20 ml/kg	4	6,3	5,7	0
\bar{x}				6,5	5,7	
SEM				0,2	0,2	
Compuesto I	IP	30 mg/kg	1	6,4	5,8	
Compuesto I	IP	30 mg/kg	2	7,3	5,0	
Compuesto I	IP	30 mg/kg	3	6,4	6,0	
Compuesto I	IP	30 mg/kg	4	6,5	6,2	0
\bar{x}				6,7	5,8	
SEM				0,2	0,3	
Morfina	IP	10 mg/kg	1	7,4	>15	
Morfina	IP	10 mg/kg	2	6,5	>15	
Morfina	IP	10 mg/kg	3	6,4	>15	
Morfina	IP	10 mg/kg	4	7,4	>15	100
\bar{x}				6,9	15,0	
SEM				0,3	0,0	

5 Los datos muestran que la respuesta de movimiento rápido de la cola, inducida por el calor radiante, no se vio afectada por la administración del compuesto a 30 mg/kg. Por otro lado, la morfina dio una respuesta positiva. Estos datos muestran que el compuesto I no funciona mediante el mismo mecanismo que como lo hace la morfina, es decir, el compuesto I no funciona a través de un receptor de opioides.

10 Los compuestos de la presente invención no tienen afinidad por el receptor 5-HT_{1A} serotoninico, según se determina mediante una exposición al agente 5HT_{1A}, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, según se muestra mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo 4

15 Se administró la sustancia de ensayo PO (30 mg/kg) a un grupo de 3 ratas machos o hembras procedentes de Long Evans, que pesan 150 ± 20 g, una hora antes de la inyección de 5-MeODMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 3 mg/kg IP). Cada animal que muestra más de 2 movimientos de tic de la cabeza durante el período de observación que sigue de 1 a 5 minutos se consideró positivo. Las respuestas positivas que se producen en 2 o más (≥ 2) de los

20

Los resultados se tabulan a continuación:

Tabla 4

Compuesto	Vía	Dosis	Nº	Movimiento de tic de cabeza Media
Agua destilada (vehículo)	PO	10 ml/kg	1	0
Agua destilada (vehículo)	PO	10 ml/kg	2	0
Agua destilada (vehículo)	PO	10 ml/kg	3	0
Compuesto I	PO	30 mg/kg	1	2
Compuesto I	PO	30 mg/kg	2	0
Compuesto I	PO	30 mg/kg	3	0
Diazepam	PO	10 mg/kg	1	3
Diazepam	PO	10 mg/kg	2	0
Diazepam	PO	10 mg/kg	3	2

25

No se observó potenciación del movimiento de tic de la cabeza, inducido por 5-MeODMT, utilizando 30 mg/kg del compuesto representativo PO.

Ejemplo 5

30

La sustancia de ensayo se administró ICVT (intracerebroventricular, 30 µg en 5 µl/ratón). La aparición de

convulsiones/mortalidad en 2 o más (≥ 2) de los 3 ratones machos o hembras procedentes de ICR, que pesan 22 ± 2 g, dentro de los 5 minutos posteriores, indicaría agonismo del receptor de NMDA. A una dosis en la que no se observó actividad agonista significativa dentro de los 5 minutos, la capacidad para inhibir convulsiones tónicas/mortalidad inducida por NMDA (60 mg/kg IV), en 2 o más (≥ 2) de 3 ratones machos o hembras procedentes de ICR, que pesan 22 ± 2 g, dentro de los 5 minutos posteriores, indicó una actividad antagonista del receptor de NMDA.

Los resultados se tabulan a continuación:

10 **Tabla 5**

Compuesto	Vía	Conc.	N	Agonismo	Antagonismo
Vehículo (Disolución salina)	ICVT	5 μ l/ratón	3	0	0
Compuesto I	ICVT	30 μ g/ratón	3	0	1
Ácido cis-4-fosfonometil-2-piperidincarboxílico *	ICVT	0,2 μ g/ratón	3	0	3
NMDA	ICVT	1 μ g/ratón	3	3	--

*un potente antagonista conocido del sitio de glutamato del receptor de NMDA

Nota: Con el compuesto I, a una dosis de 30 μ g/ratón, 2 de 3 animales presentaron temblores, sin convulsiones, después de la administración intracerebroventricular.

Los datos indican que los compuestos no inhibieron directamente los efectos de la actividad de NMDA cuando se administraron intracerebralmente 30 μ g/ratón.

Los resultados aquí anteriormente en el ensayo de retorcimiento demuestran además que los compuestos de la presente invención tienen actividad analgésica para el tratamiento del dolor, incluyendo dolor inflamatorio, por ejemplo artritis reumatoide.

Ejemplo 6

25 Hiperalgnesia inducida mediante NMDA

Se prepararon ratas machos Holtzman, que pesan 275 a 325 gramos, con catéteres intratecales lumbares bajo anestesia con isoflurano. Los catéteres se exteriorizaron en la parte posterior de la cabeza. Los animales se emplearon cuatro a cinco días después del implante.

La administración de NMDA se logró usando una jeringuilla de microinyección movida por un engranaje, conectada al catéter de la columna mediante un trozo de tubo de PE-90 calibrado. Se recolocó inmediatamente el tapón del catéter para evitar el reflujo, y la rata se volvió a colocar en su caja de ensayo.

Se usó una caja de Hargreaves modificada, que permitió la dirección de un haz de luz centrado sobre la cara inferior de la pata a través de una superficie de vidrio sobre la que reposa la rata. La temperatura de la superficie se mantuvo a 30°C. La retirada de la pata se tomó como la respuesta. La falta de respuesta en veinte segundos provocó que terminase el ensayo y que se asignase esa puntuación.

Las ratas se colocaron en una caja de escape térmico, y se dejó que se aclimasen durante 30 minutos antes del ensayo. Se tomó una medida para cada pata trasera, para establecer una latencia media de referencia (contada como tiempo = 0). Se administró la disolución de (2R)-2-(acetilamino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-metoxipropanamida, esto es, el producto de ensayo en este experimento, a una dosis intratecal de 1 μ g/10 μ l, 10 minutos antes de NMDA intratecal. Al grupo de control se le administró una cantidad idéntica de disolución salina, 10 minutos antes de NMDA intratecal. Después, se tomaron las medidas a 15, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la inyección intratecal de NMDA. Se realizaron evaluaciones del comportamiento general durante cada período de observación, e incluyen: alodinia táctil (vocalización/agitación inducida por un toque ligero aplicado a la superficie del cuerpo), vocalización espontánea, mordedura y masticación de la superficie corporal, pérdida del reflejo de colocación y de caminar de la extremidad posterior, pérdida de la posibilidad de soportar peso en la extremidad posterior, y pérdida del reflejo para ponerse en posición vertical.

El grupo de disolución salina (n = 2) presentó un efecto hiperalgésico con una latencia de valor de referencia de aproximadamente 1 segundo, cayendo hasta alrededor de 7 segundos después de alrededor de 45 minutos. El grupo del producto de ensayo (n = 2) mantuvo un valor de referencia normal de alrededor de 14 segundos hasta 20 minutos tras la inyección de NMDA, y después cayó su latencia hasta aproximadamente 10 segundos.

Los datos preliminares con individuos hiperalgésicos térmicos inducidos por NMDA sugieren que la 2R-2-(acetilamino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-metoxipropanamida tuvo acciones antihiperalgésicas medibles.

Ejemplo 7

En este experimento se usaron ratas machos Sprague Dawley que pesan 275 a 325 gramos. En este experimento, se determinó la respuesta al dolor neuropático. La preparación neuropática usada para inducir un estado alodínico es el procedimiento quirúrgico descrito por Kim y Chung en *Pain*, 1992, 50, 355-363 (1992) y perfilado en Chaplain, *et al.* en *J. Neurosci. Meth.*, 1994, 53, 355-363. De forma resumida, se aislaron los nervios izquierdos de la médula L₅ y L₆ adyacentes a la columna vertebral, y se ligaron con una sutura de seda 6-0 distante del ganglio de la raíz dorsal, bajo anestesia con isoflurano. Se dejó a las ratas un período de recuperación postoperatorio mínimo de 7 días, antes de su entrada en el estudio.

Los grupos de ensayo consistieron en 6 ratas por grupo. Cada grupo recibió el compuesto de ensayo, (2R)-2-(acetil-amino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-metoxipropanamida (en lo sucesivo "compuesto de ensayo"), en una de las tres concentraciones administradas intraperitonealmente; la concentración elevada fue 50 mg/kg, la concentración media fue 30 mg/kg, y la concentración baja fue 20 mg/kg. Un grupo de 6 ratas recibió disolución salina como control, a un volumen igual al usado para el compuesto de ensayo.

Se realizaron evaluaciones del comportamiento general durante cada período de observación, e incluyen: alodinia táctil (vocalización/agitación inducida por un ligero toque aplicado a la superficie del cuerpo), vocalización espontánea, mordedura y masticadura de la superficie corporal, pérdida del reflejo de colocación y de caminar de la extremidad posterior, pérdida de la capacidad para soportar peso de la extremidad posterior, y pérdida del reflejo para ponerse en posición vertical. Todas las evaluaciones se anotaron como "presente", "ausente", o se puntuaron según una escala graduada.

Para evaluar los umbrales táctiles, las ratas se colocaron en una jaula de plástico claro, con fondo de malla de alambre, dividida en compartimientos individuales. Se dejó que los animales se acomodasen, y después se tomaron los umbrales de los valores de referencia antes del tratamiento con el fármaco. Para determinar el umbral mecánico del 50% para la retirada de la pata, se aplicaron las cerdas de von Frey en la mitad de la planta de la pata trasera, evitando las almohadillas plantares. Las ocho cerdas de von Frey usadas se designaron mediante $[\log(10 \times \text{fuerza requerida para doblar la cerda, mg})]$, y oscilan desde 0,4-15,1 gramos. Cada cerda se presionó perpendicularmente contra la pata, con una fuerza suficiente para provocar un ligero pandeo, y se mantuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se anotó una respuesta positiva si la pata se retiraba súbitamente. También se consideró una respuesta positiva el estremecimiento inmediatamente después de la eliminación de la cerda. La ausencia de una respuesta ("-") provocó que se presentase el siguiente estímulo consecutivo más fuerte; una respuesta positiva ("+") provocó que se presentase el estímulo siguiente más débil. Los estímulos se presentaron sucesivamente hasta que se recogieron seis puntos de datos, o hasta que se alcanzase el estímulo máximo o mínimo. Si se alcanzó un estímulo mínimo y aún se producía una respuesta positiva, al umbral se le asignó un valor mínimo arbitrario de 0,25 gramos; si se presentó un estímulo máximo y no se producía respuesta, se asignó un valor umbral máximo de 15 gramos. Si se producía un cambio en la respuesta, ya sea "-" a "+", o "+" a "-", provocando un cambio en la dirección de la presentación del estímulo de descendente a ascendente, o viceversa, se recogían cuatro puntos de datos adicionales subsiguientes al cambio. El patrón resultante de respuestas se tabuló, y se computó el umbral de respuesta del 50% usando la fórmula:

$$\log(\text{umbral, mg} \times 10) = X_f + kh$$

en la que:

X_f = valor de la última cerda de von Frey aplicada;

k = factor de corrección basado en el patrón de respuesta (a partir de una tabla de calibración)

h = distancia media, en unidades de log, entre los estímulos.

Basándose en observaciones de ratas operadas, normales, y de ratas operadas falsamente, se seleccionó el valor de corte de una cerda de 15,1 g como el límite superior para el ensayo.

El ensayo se llevó a cabo para establecer un valor de referencia medio, contado como tiempo 0; después, nuevamente a 15, 30, 60, 120 y 240 minutos tras la dosificación con la disolución salina del control o con el compuesto de ensayo.

Los resultados fueron los siguientes:

Se examinaron cuatro ratas a dosis intraperitoneales (IP) de 30 hasta 100 mg/kg.

Se administraron 100 mg/kg del compuesto de ensayo a una rata, y, en los 15 minutos, la rata estaba en una posición de decúbito lateral, presentando ataques y hemorragia por la nariz. El animal se sometió a eutanasia.

Se administraron 90 mg/kg del compuesto de ensayo a una segunda rata, y, en 15 minutos, el animal estaba catatónico y era incapaz de levantarse por sí mismo. El animal estaba flácido y presentó una grave exoftalmía.

Treinta minutos más tarde, no había cambios, y el animal se sometió a eutanasia.

5 Se administraron 60 mg/kg del compuesto de ensayo a un tercer animal, y, en 15 minutos, el animal estaba catatónico y presentaba una ambulación anormal. También se observó una grave exoftalmía. Treinta minutos más tarde, la ambulación del animal pareció empeorar, y se sometió a eutanasia subsiguientemente.

Se administraron 50 mg/kg del compuesto de ensayo a una cuarta rata. La rata parecía ligeramente catatónica, lo que duró 60 minutos. No se observó ninguna otra falta de comportamiento.

10 Se administraron 30 mg/kg del compuesto de ensayo IP a una quinta rata, y no presentó deficiencia del comportamiento.

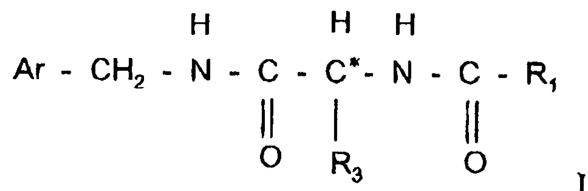
Se ha demostrado previamente que quince mg/kg del compuesto de ensayo no tenía ningún efecto observable.

15 Usando el modelo de Chung, se observó una respuesta dependiente de la dosis. El efecto duró aproximadamente 2 horas después de la inyección. Las ratas a las que se les administró la dosis elevada de 50 mg/kg IP mostraron un incremento del umbral desde 2 hasta 11 gramos. Desde el punto de vista del comportamiento, 6 de 6 ratas parecieron sedadas durante aproximadamente 1 hora después de la inyección. No se observaron otras deficiencias. Las ratas a las que se les administraron 20 mg y 30 mg/kg de compuesto de ensayo mostraron un incremento del umbral, desde aproximadamente 2 hasta 5 gramos. Cuatro de 6 ratas, a las que se les administraron 30 mg, parecieron sedadas durante aproximadamente 1 hora. No se observaron otras deficiencias. Un estudio previo de 15 mg/kg no mostró ningún efecto en el modelo de Chung. Las comparaciones de grupos usando ANOVA de una vía, realizados sobre el efecto máximo, sobre el área bajo la curva y sobre puntos de tiempo específicos (15 y 30 minutos después de la inyección), no mostraron diferencias significativas entre grupos. Se realizó el ensayo de Jonckheere no paramétrico de alternativas ordenadas, y mostró una diferencia relacionada con la dosis a nivel de $p < 0,05$.

30 El compuesto de ensayo administrado intraperitonealmente dio como resultado una inversión significativa de la alodinia táctil, observada de otro modo en el modelo de Chung de neuropatía. Este modelo ha demostrado históricamente que está afectado por un número de agentes clínicamente importantes, tales como agonistas alfa-2-adrenérgicos, antagonistas del receptor de NMDA y bloqueantes de canales de Ca de tipo N. De forma importante, estas observaciones se produjeron a dosis que se cree que no tienen efectos significativos sobre comportamientos que compiten (por ejemplo, sedación o deterioro motor).

REIVINDICACIONES

1. Uso de la N-acetil-D-fenilglicinbencilamida o un compuesto de la siguiente fórmula (I) para la preparación de un medicamento eficaz en el tratamiento o la prevención del dolor en un humano:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que

Ar es arilo que está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones;

R₁ es alquilo;

R₃ es alquilo, alquenilo, alquinilo, aril-alquilo, arilo, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo, alquilo-heterocíclico, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con por lo menos un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones, o es ZY;

Z es O, S, S(O)_a, NR₄ o PR₄;

Y es hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo, alquilo-heterocíclico, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, e Y está no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, o

ZY, tomado junto, es NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇, NR₄C(=O)OR₅, SC(=O)OR₅, SC(=O)R₅ o NR₄C(=O)R₅,

R₄, R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo, o alquinilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones;

R₇ es hidrógeno, alquilo, arilo, aril-alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones, o R₇ es COOR₈ o COR₈,

R₈ es hidrógeno, alquilo o aril-alquilo, estando el grupo arilo o alquilo opcionalmente sustituido con un grupo extractor de electrones o un grupo dador de electrones; y

a es 1-3

en los que alquilo contiene 1-6 átomos de carbono, alquenilo contiene 2-6 átomos de carbono, alquinilo contiene 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo contiene de 3 a 18 átomos de carbono anulares y hasta un total de 25 átomos de carbono, halo es fluoro, cloro, bromo o yodo, heterocíclico se selecciona de entre el grupo constituido por furilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, quinolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo, morfolinilo, benzoxazolilo, tetrahidrofurilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, furazanilo, N-metilindolilo, metilfurilo, piridazinilo, pirimidinilo, metilpirrolilo, pirazinilo, piridilo, epoxi, aziridino, oxetanilo, azetidino y los N-óxidos de los heterocíclicos que contienen nitrógeno enumerados anteriormente que tienen un átomo de nitrógeno anular,

y los grupos dadores de electrones y extractores de electrones son halo, nitro, alcanilo, formilo, arilalcanoilo, ariloilo, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, ciano, arilo, trifluorometilo, ariloxi, sulfonilo, sulfóxido, heterocíclico, guanidina, amonio cuaternario, alquenilo, alquinilo, sales de sulfonio, hidroxilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, amino-alquilo, mercapto, alquiltio, o alquilditio.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo dador de electrones y el grupo extractor de electrones se seleccionan de entre el grupo constituido por halo, nitro, carboxilo, alquenilo, alquinilo, formilo, carboxiamido, arilo, amonio cuaternario, trifluorometilo, aril alcanilo, carbalcoxi, hidroxilo, alcoxi, alquilo, amino,

alquilamino, dialquilamino, ariloxi, mercapto, alquiltio o alquilditio.

3. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que ZY, tomados juntos, son hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tioalcoxi, tioariloxi, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, sal de trialquilamonio, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, carbalcoxi hidrazino, aralcoxicarbonilhidrazino, ariloxicarbonilhidrazino, hidroxilamino, alcoxiamino, N-alquilhidroxilamino, N-alquil-O-alquil-hidroxiamino, O-hidroxilamino, alquilamido, trifluoracetamido, alcoxiamino o heterocíclicamino.

4. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₃ es alquilo, el cual está no sustituido o sustituido con un grupo dador de electrones, o es NR₄OR₅ o ONR₄R₇.

5. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₃ es alquilo, el cual está no sustituido o sustituido con un alcoxi, o es NR₄OR₅ o ONR₄R₇.

6. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₃ es CH₂Q, NR₄OR₅ o ONR₄R₇, y Q es alcoxi y R₄, R₅ y R₇ son, independientemente, hidrógeno o alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono.

7. Uso del compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

(R)-N-bencil-2-acetamido-3-metoxipropionamida;

O-metil-N-acetil-D-serin-m-fluorobencilamida;

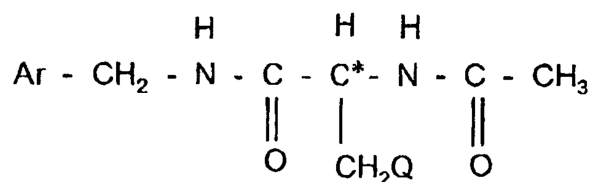
O-metil-N-acetil-D-serin-p-fluorobencilamida;

N-acetil-D-fenilglicinbencilamida;

Bencilamida del ácido D-1,2-(N,O-dimetilhidroxilamino)-2-acetamidocético; o

Bencilamida del ácido D-1,2-(O-metilhidroxilamino)-2-acetamidoacético

8. Uso del compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es arilo (opcionalmente sustituido con un grupo dador de electrones o un grupo extractor de electrones), y Q es alcoxi.

9. Uso del compuesto según la reivindicación 6 u 8, en el que Q es metoxi o etoxi.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que Ar es fenilo no sustituido y Q es OCH₃.

11. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 8-10, en el que el átomo de carbono que está marcado con un asterisco se encuentra en la configuración D.

12. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el dolor es un dolor crónico.

13. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el dolor es un dolor neuropático o

dolor nociceptivo.

14. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que el dolor es un dolor fantasma
5 resultante de la amputación de una extremidad o el dolor resulta de cirugía, causar una herida, traumatismo, cefalea, artritis, o en el que el dolor está asociado al cáncer o a una enfermedad degenerativa.

15. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el dolor es un dolor inflamatorio.