

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 400**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2008 E 08758225 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2167085**

54 Título: **4-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]piperidina para el tratamiento del síndrome de intestino irritable IBS**

30 Prioridad:

15.06.2007 WO PCT/DK2007/050076

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

03.03.2014

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
OTTILIAVEJ 9
2500 VALBY, DK**

72 Inventor/es:

MILLER, SILKE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 400 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

4-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]piperidina para el tratamiento del síndrome de intestino irritable IBS

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona el uso de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS).

Antecedentes

10 El síndrome de intestino irritable es un trastorno crónico de los intestinos que causa hinchamiento, dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. Los síntomas de IBS no han sido explicados por anomalías anatómicas o metabólicas. En lugar de ello, se considera que el IBS es un trastorno biopsicosocial resultante de una combinación de tres mecanismos interaccionantes, a saber, motilidad alterada del intestino, sensibilidad visceral incrementada, y factores psicosociales [*Gastroenterol.*, 120, 652-668, 2001].

15 La enfermedad de intestino irritable es una enfermedad común que afecta principalmente a las mujeres y con una prevalencia estimada en Europa y Norteamérica de 10-15%. La enfermedad no está, sin embargo, bien reconocida y sólo una fracción de los individuos afectados por la enfermedad está diagnosticada actualmente de manera formal. La prevalencia de pacientes diagnosticados con IBS en ocho países europeos es sólo 2,8% como promedio [*Aliment. Pharmacol. Ther.*, 24, 183-205, 2006].

El síndrome de intestino irritable se divide normalmente en tres subgrupos definidos por el hábito intestinal predominante, a saber con predominio de estreñimiento (c-IBS), con predominio de diarrea (d-IBS) e IBS con síntomas alternantes tanto de estreñimiento como de diarrea (a-IBS).

20 El síndrome de intestino irritable está siendo tratado con diversos agentes terapéuticos que incluyen antiespasmódicos, laxantes, agentes antidiarrea, antidepresivos tricíclicos y antagonistas 5-HT₃. Odansetrón es un antagonista de 5-HT₃, habiéndose demostrado en pruebas clínicas que el compuesto mejora la consistencia de las heces, la frecuencia intestinal y reduce el número de episodios dolorosos. Se ha demostrado que Alosetrón, que es también un antagonista de 5-HT₃, mejora el dolor o las molestias abdominales así como la urgencia fecal [*Aliment. Pharmacol. Ther.*, 24, 183-205, 2006]. Alosetrón está autorizado por la FDA para el tratamiento de mujeres con IBS severo con predominio de diarrea.

30 El compuesto 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina fue descrito por primera vez en la solicitud de patente internacional publicada como WO 2003/029232 en donde se demostró que el compuesto es un inhibidor del transporte de serotonina. Posteriormente, en la solicitud de patente internacional publicada como WO 2007/144006 se describieron sales cristalinas de dicho compuesto junto con un perfil farmacológico más extenso que incluía el antagonismo de 5-HT₃.

Sumario de la invención

En una realización, la invención se refiere a 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en lo sucesivo compuesto I) para uso en el tratamiento del IBS.

Figuras

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de HBr del compuesto I

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X del solvato de la sal de adición de HBr del compuesto I

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido palmítico del compuesto I

Figura 4: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido DL-láctico del compuesto I

40 Figura 5: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido adípico (1:1) del compuesto I (forma $\alpha+\beta$)

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido adípico (2:1) del compuesto I

Figura 7: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido fumárico (1:1) del compuesto I

Figura 8: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido glutárico (1:1) del compuesto I

Figura 9: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido malónico (1:1) del compuesto I, forma α

45 Figura 10: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido malónico del compuesto I, forma β

Figura 11: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido oxálico (1:1) del compuesto I

Figura 12: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido sebácico (2:1) del compuesto I

Figura 13: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido succínico (2:1) del compuesto I

Figura 14: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido L-málico (1:1) del compuesto I, forma α

Figura 15: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido L-málico (1:1) del compuesto I, forma β

5 Figura 16: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido D-tartárico (1:1) del compuesto I

Figura 17: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido L-aspártico (1:1) del compuesto I en mezcla con ácido L-aspártico

Figura 18: Patrón de difracción de rayos X del hidrato de la sal de adición de ácido L-aspártico (1:1) del compuesto I en mezcla con ácido L-aspártico

10 Figura 19: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido glutámico (1:1) del compuesto I en mezcla con monohidrato de ácido glutámico

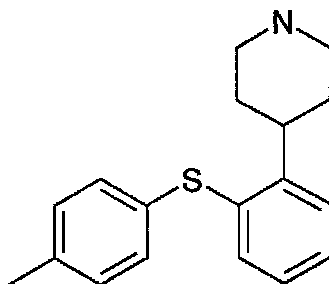
Figura 20: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido cítrico (2:1) del compuesto I

Figura 21: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido HCl del compuesto I

Figura 22: Patrón de difracción de rayos X de la sal de adición de ácido fosfórico (1:1) del compuesto I

15 **Descripción detallada de la invención**

La estructura de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina es



20 En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables utilizadas en la presente invención son sales de adición de ácido de ácidos que carecen de toxicidad. Dichas sales incluyen sales fabricadas a partir de ácidos orgánicos, tales como los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, teofilina-acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales pueden fabricarse también a partir de sales inorgánicas, tales como los ácidos bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Sales útiles adicionales se enumeran en la tabla del ejemplo 1d (tabla 1).

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de HBr.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición del ácido DL-láctico, y en particular la sal 1:1.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido L-aspártico, y en particular la sal 1:1.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido glutámico, y en particular la sal 1:1.

30 En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido glutárico, y en particular la sal 1:1.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido malónico, y en particular la sal 1:1 que se ha encontrado existe en dos modificaciones polimórficas α y β , de las cuales se cree que la forma β es la más estable basándose en una menor solubilidad.

35 En una realización, el compuesto I se encuentra en forma purificada. Debe entenderse que el término "forma purificada" indica que el compuesto está esencialmente exento de otros compuestos u otras formas, es decir polimorfos de dicho compuesto, según el caso.

Las formas de dosificación oral, y en particular tabletas y cápsulas, son preferidas a menudo por los pacientes y el especialista médico debido a la facilidad de administración y como consecuencia la mejor aceptación. Para tabletas y cápsulas, es preferible que los ingredientes activos sean cristalinos.

Los cristales del compuesto I pueden existir como solvatos, es decir cristales en los cuales las moléculas de disolvente forman parte de la estructura del cristal. El solvato puede formarse a partir de agua, en cuyo caso se hace referencia a menudo a los solvatos como hidratos. Alternativamente, los solvatos pueden formarse a partir de otros disolventes, tales como v.g. etanol, acetona, o acetato de etilo. La cantidad exacta de solvato depende a menudo de las condiciones. Por ejemplo, los hidratos perderán típicamente agua a medida que aumenta la temperatura o a medida que disminuye la humedad relativa. Los compuestos que no cambian o que cambian sólo ligeramente con las condiciones, tales como v.g. el cambio de humedad están considerados generalmente como más adecuados para formulaciones farmacéuticas. Debe indicarse que la sal de adición de HBr no forma hidratos cuando se precipita a partir de agua, mientras que compuestos tales como las sales de adición succinato, malato y tartrato sí lo hacen.

Algunos compuestos son higroscópicos, es decir absorben agua cuando se exponen a la humedad. La higroscopicidad se considera generalmente como una propiedad indeseable para compuestos que deben presentarse en una formulación farmacéutica, en particular en una formulación seca, tales como tabletas o cápsulas. En una realización, la invención utiliza cristales con baja higroscopicidad.

Para fórmulas de dosificación oral que utilizan ingredientes activos cristalinos es también beneficioso que dichos cristales estén bien definidos. En el presente contexto, el término "bien definido" significa en particular que la estequiometría está bien definida, es decir que la ratio entre los iones que forman la sal es la ratio entre números enteros pequeños, tal como 1:1, 1:2, 2:1, 1:1.1, etc. En una realización, los compuestos utilizados en la presente invención son cristales bien definidos.

La solubilidad de un ingrediente activo es también importante para la elección de la forma de dosificación dado que puede tener un impacto directo sobre la biodisponibilidad. Para las formas de dosificación oral, se considera generalmente que una mayor solubilidad del ingrediente activo es beneficioso dado que aumenta la biodisponibilidad. Algunos pacientes, v.g., los pacientes ancianos pueden tener dificultades en la deglución de las tabletas, y las soluciones de gotas orales pueden ser una alternativa adecuada que evita la necesidad de deglución de las tabletas. Con objeto de limitar el volumen de una solución de gotas orales, es necesario tener una concentración elevada del ingrediente activo en la solución, lo cual requiere de nuevo una alta solubilidad del compuesto. Como se muestra en la tabla 3, las sales de adición de ácido DL-láctico, ácido L-aspartico, ácido glutámico, ácido glutárico y ácido malónico tienen una solubilidad excepcionalmente alta.

Las formas cristalinas impactan en las propiedades de filtración y procesamiento de un compuesto. Los cristales en forma de agujas tienden a ser más difíciles de manipular en un ambiente de producción, dado que la filtración se hace más difícil y consume más tiempo. La forma exacta de los cristales de una sal dada puede depender v.g. de las condiciones en las que se precipitó la sal. La sal de adición de ácido HBr utilizada en la presente invención crece como cristales solvatados de forma acicular cuando se precipita en etanol, ácido acético y propanol, pero en cristales de forma no hidratada, que no son aciculares, cuando la sal de adición de HBr se precipita en agua, proporcionando propiedades de filtración superiores.

La tabla 3 representa también el pH resultante, es decir el pH en la solución saturada de la sal. Esta propiedad es importante debido a que la humedad no puede evitarse nunca por completo durante el almacenamiento, y la acumulación de humedad dará lugar a una disminución del pH en el interior o en la superficie de una tableta que comprenda una sal de pH resultante bajo, lo que puede acortar la vida útil. Además, una sal con un pH resultante bajo puede dar lugar a corrosión del equipo de proceso si las tabletas se fabrican por granulación en fase húmeda. Los datos de la tabla 3 sugieren que las sales de adición de HBr, HCl y ácido aspártico pueden ser superiores a este respecto.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de HBr en una forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de HBr tiene picos en un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) a aproximadamente 6,08°, 14,81°, 19,26° y 25,38° 2θ, y en particular dicha sal de HBr tiene un XRPD como se representa en la figura 1.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido DL-láctico (1:1) en forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido DL-láctico tiene picos en un XRPD a aproximadamente 5,30°, 8,81°, 9,44° y 17,24° 2θ, y en particular dicha sal de adición de ácido DL-láctico tiene un XRPD como se representa en la figura 4.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido L-aspartico (1:1) en forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido L-aspartico no está solvatada y tiene picos en un XRPD a aproximadamente 11,05°, 20,16°, 20,60°, 25,00° 2θ, y en particular dicha sal de ácido L-aspartico, cuando se mezcla con ácido L-aspartico, tiene un XRPD como se representa en la figura 17. En una realización, dicha sal de adición de ácido L-aspartico es un hidrato, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido L-aspartico hidratada tiene picos en un XRPD a aproximadamente 7,80°, 13,80°, 14,10°, 19,63° 2θ, y en particular dicho hidrato de la sal de adición L-aspartico, cuando se mezcla con ácido L-aspartico, tiene un XRPD como se representa en la figura 18.

En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido glutámico (1:1) en una forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido glutámico tiene picos en un XRPD de aproximadamente 7,71°, 14,01°, 19,26°, 22,57° 2 θ , y en particular dicha sal de ácido glutámico, cuando se mezcla con ácido glutámico monohidratado, tiene un XRPD como el representado en la figura 19.

5 En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido malónico (1:1) en una forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido malónico es la forma α y tiene picos en un XRPD a aproximadamente 10,77°, 16,70°, 19,93°, 24,01° 2 θ , o dicha sal de adición de ácido malónico es la forma β y tiene picos en un XRPD a aproximadamente 6,08°, 10,11°, 18,25°, 20,26° 2 θ y en particular dicha sal de adición de ácido malónico tiene un XRPD como el representado en la figura 9 ó 10.

10 En una realización, el compuesto I es la sal de adición de ácido glutárico (1:1) en una forma cristalina, en particular en una forma purificada. En una realización adicional, dicha sal de adición de ácido glutárico tiene picos en un XRPD a aproximadamente 9,39°, 11,70°, 14,05°, y 14,52° 2 θ , y en particular dicha sal de adición de ácido glutárico tiene un XRPD como el representado en la figura 8.

15 El perfil farmacológico del compuesto I se expone en la solicitud internacional publicada como WO 2007/144006, pero puede resumirse como sigue. El compuesto es inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina; inhibidor de los receptores 2A, 2C y 3 de serotonina; e inhibidor del receptor adrenérgico α -1.

Debido a la potente inhibición del receptor 5-HT₃, se cree que el compuesto I es útil en el tratamiento de IBS. Como se muestra en los ejemplos, el compuesto I tiene también un efecto acusado sobre el dolor que, como se ha expuesto anteriormente, es un síntoma prominente de IBS.

20 En una realización, el compuesto I se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

25 Una dosis oral típica está comprendida en el intervalo que va desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, administrada en una o más dosis tales como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del individuo tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualesquiera enfermedades concomitantes a tratar, así como otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

30 Una dosificación oral típica para adultos está comprendida en el intervalo de 1-100 mg/día de compuesto I, tal como 1-30 mg/día, o 5-25 mg/día. Esto puede conseguirse típicamente por la administración de 0,1-50 mg, tal como 1-25 mg, tal como 1, 5, 10, 15, 20 ó 25 mg de compuesto I una o dos veces al día.

35 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se utiliza en esta memoria significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". El término incluye también cantidades suficientes para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en un tratamiento que comprenda la administración de dicho compuesto. Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad o lesión, así como del peso y estado general del individuo. Se comprenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede realizarse utilizando experimentación de rutina, por construcción de una matriz de valores y ensayo de diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de la experiencia ordinaria de un médico entrenado.

40 Los términos "tratamiento" y "terapia" como se utilizan en esta memoria significan la atención y el cuidado del paciente para propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Dichos términos tienen por objeto incluir el espectro total de tratamientos para una afección dada que está sufriendo el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como la atención y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos a fin de prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. Sin embargo, los tratamientos profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. En particular, el paciente a tratar ha sido diagnosticado con IBS.

45 El compuesto I se puede administrar solo como un compuesto puro o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis simples o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edición 19^a, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier ruta adecuada tal como las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (con inclusión de bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (con inclusión de las rutas subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá del estado general y la edad del individuo a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo seleccionado.
- 10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, tabletas, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. En caso apropiado, las mismas se pueden preparar con recubrimientos.
- 10 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.
- 15 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su utilización.
- 15 Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, nebulizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.
- 20 Convenientemente, el compuesto I se administra en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 50 mg, tal como 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg de compuesto I.
- 20 Para rutas parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis son típicamente del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.
- 25 Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones del compuesto I en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Tales soluciones acuosas deberían estar tamponadas convenientemente en caso necesario, y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos ellos fácilmente disponibles por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.
- 30 Portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto I y los portadores farmacéuticos aceptables se administran luego fácilmente en una diversidad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de administración expuestas.
- 35 Las formulaciones utilizadas en la presente invención, adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formas disponibles oralmente pueden encontrarse en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.
- 40 Si se utiliza un portador sólido para administración oral, la preparación puede ser una tableta, v.g., incluida en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet o en la forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar, pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.
- Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede encontrarse en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.
- 45 Las tabletas se pueden preparar por mezcla del ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios seguido por la compresión de la mezcla en una máquina convencional de producción de tabletas. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y análogos. Cualesquiera otros adyuvantes o aditivos utilizados habitualmente para tales propósitos, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc. pueden utilizarse con tal que los mismos sean compatibles con los ingredientes activos.
- 50 Cápsulas que comprenden un compuesto de la presente invención se pueden preparar por mezcla de un polvo que comprende dicho compuesto con celulosa microcristalina y estearato de magnesio e introducción de dicho polvo en una cápsula de gelatina dura. Opcionalmente, dicha cápsula puede colorearse por medio de un pigmento adecuado. Típicamente, las cápsulas comprenderán 0,25-20% de un compuesto de la presente invención, tal como 0,5-1,0%, 3,0-4,0%, 14,0-16,0% de un compuesto de la presente invención. Estas concentraciones pueden utilizarse para

suministrar convenientemente 1, 5, 10, 15, 20 y 25 mg de un compuesto de la presente invención en una forma de dosificación unitaria.

5 Pueden prepararse soluciones para inyección por disolución del ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajuste de la solución al volumen deseado, esterilización de la solución y llenado de la misma en ampollas o viales adecuados. Puede añadirse cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la técnica, tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

El compuesto I se puede preparar como se reseña en WO 2003/029232 o WO 2007/144006. Las sales del compuesto I pueden por adición de un ácido apropiado seguido por precipitación. La precipitación puede realizarse por v.g. enfriamiento, eliminación de disolvente, adición de otro disolvente o una mezcla de los mismos.

10 El uso de los términos "un" y "una" y "el/los" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención deben interpretarse en el sentido de abarcar tanto el singular como el plural, a no ser que se indique otra cosa en esta memoria o que esté claramente en contradicción con el contexto. Por ejemplo, la expresión "el compuesto" debe entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, a no ser que se indique otra cosa.

15 A no ser que se indique otra cosa, todos los valores exactos proporcionados en esta memoria son representativos de valores aproximados correspondientes (v.g., todos los valores ilustrativos exactos proporcionados con respecto a un factor o medida particular puede considerarse que proporcionan también una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", en caso apropiado).

20 La descripción en esta memoria de cualquier aspecto de la invención utilizando términos tales como "que comprende(n)", "que tiene(n)", "que incluye(n)", o "que contiene(n)" con referencia a un elemento o elementos debe entenderse que proporciona soporte para un aspecto o aspectos similares de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" dicho elemento o elementos particulares, a no ser que se indique lo contrario o se vea claramente en contradicción con el contexto (v.g., una composición descrita en esta memoria como que comprende un elemento particular debe entenderse que describe también una composición constituida por dicho elemento, a no ser que se indique otra cosa o esté claramente en contradicción con el contexto).

Ejemplos

Métodos analíticos

30 Los difractogramas en polvo de rayos X (XRPD) se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el intervalo 2θ 5-40° utilizando un detector X'celerator. La composición elemental (CHN) se midió en un instrumento Elemental Vario EL, de Elemental. Se utilizaron aproximadamente 4 mg de muestra para cada medida, y los resultados se dan como valores medios de dos medidas.

Ejemplo 1a. Sal de HBr del compuesto I

35 A 442 gramos de éster etílico del ácido 4-(2-p-tolilsulfanilfenil)-piperidina-1-carboxílico agitado y ligeramente calentado (aprox. 45°C) como un aceite se añadieron 545 ml de HBr al 33% en peso en AcOH (5,7 M, 2,5 equiv.). Esta mezcla produce una exotermia de 10°C. Después de la adición final, la mezcla de reacción se calienta a 80°C y se deja durante 18 horas. Se retira una muestra y se analiza por HPLC y, si no es completa, debe añadirse más HBr de 33% en peso en AcOH. En caso contrario la mezcla se enfría a 25°C, haciendo que precipite el producto

40 hidrobromuro de 4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidina. Después de una hora a 25°C, se añaden a la suspensión espesa 800 ml de dietiléter. Se continúa agitando durante una hora más antes de aislar el producto por filtración, después de lo cual se lava con 400 ml de dietiléter y se seca a vacío a 40°C durante una noche. El hidrobromuro del compuesto I se aisló como sólido blanco.

Ejemplo 1b. Sal de HBr del compuesto I

45 *Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo*

En un reactor agitado y cubierto con nitrógeno se lavó abundantemente N-metil-pirrolidona (NMP) (4,5 l) con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió 4-metilbencenotiol (900 g, 7,25 moles) y a continuación 1,2-dibromobenceno (1709 g, 7,25 moles). Se añadió finalmente terc-butóxido de potasio (813 g, 7,25 moles) como la

50 última sustancia reaccionante. La reacción era exotérmica, produciendo un aumento de temperatura de la mezcla de reacción a 70°C. La mezcla de reacción se calentó luego a 120°C durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (4 l) y solución acuosa de cloruro de sodio (15%, 2,5 l). La mezcla se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con otra porción de acetato de etilo (2 l). La fase acuosa se separó y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de cloruro de sodio (15%, 2,5 l). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar un

55 aceite rojo que contenía 20-30% de NMP. Se diluyó el aceite con metanol al doble de su volumen y la mezcla se

mantuvo a reflujo. Se añadió más metanol hasta que se obtuvo una solución clara de color rojo. La solución se enfrió lentamente a la temperatura ambiente mientras se sembraba. El producto cristalizó como cristales blanquecinos, que se aislaron por filtración y se lavaron con metanol, después de lo cual se secaron a 40°C en una estufa de vacío hasta peso constante.

5 *4-Hidroxi-4-(2-(4-tolilsulfanil)fenil)-piperidin-1-carboxilato de etilo*

En un reactor agitado en atmósfera de nitrógeno se suspendió bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)fenilo (600 g, 2,15 moles) en heptano (4,5 l). A la temperatura ambiente, se añadió BuLi 10 M en hexano (235 ml, 2,36 moles) durante 10 minutos. Se observó sólo una pequeña exotermia. La suspensión se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y se enfrió luego a -40°C. Se añadió 1-carboxi-4-piperidona (368 g, 2,15 moles) disuelta en THF (1,5 l) a una tasa no demasiado rápida, a fin de que la temperatura de reacción se mantuviera por debajo de -40°C. Cuando la reacción hubo llegado a completarse, se calentó a 0°C y se añadió HCl 1 M (1 l), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La fase acuosa ácida se separó y se extrajo con acetato de etilo (1 l). Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron con solución de cloruro de sodio (15%, 1 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar una masa semicristalina. La masa se suspendió con éter etílico (250 ml) y se separó por filtración. Se secó en una estufa de vacío a 40°C hasta peso constante.

4-(2-(4-Tolilsulfanil)fenil)-piperidina-1-carboxilato de etilo

Se cargaron ácido trifluoroacético (2,8 kg, 24,9 moles) y trietilsilano (362 g, 3,1 moles) en un reactor con un agitador eficiente. Se añadió 4-hidroxi-4-(2-(4-tolilsulfanil)fenil)-piperidina-1-carboxilato de etilo (462 g, 1,24 moles) mediante un embudo de polvo en porciones. La reacción era ligeramente exotérmica. La temperatura se elevó a 50°C. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (750 ml) y agua (750 ml). Se aisló la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con otra porción de tolueno (350 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de cloruro de sodio (15%, 500 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se separó por filtración, se evaporó el filtrado a presión reducida para dar un aceite rojo, que se procesó adicionalmente en el paso siguiente.

Hidrobromuro de 4-(2-(4-tolilsulfanil)fenil)-piperidina

El 4-(2-(4-tolilsulfanil)fenil)-piperidina-1-carboxilato de etilo bruto como aceite rojo procedente del ejemplo 3 se secó en un reactor agitado con ácido bromhídrico en ácido acético (40%, 545 ml, 3,11 moles). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. El producto cristalizó durante el enfriamiento. Después de 1 hora a la temperatura ambiente, se añadió éter etílico (800 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante una hora más. El producto se separó por filtración, se lavó con éter etílico y se secó en una estufa de vacío a 50°C hasta peso constante.

Ejemplo 1c. Recristalización de la sal HBr del compuesto I

Una mezcla de 10,0 g de la sal HBr del compuesto I, preparada v.g. como anteriormente, se calentó a reflujo en 100 ml de H₂O. La mezcla se volvió clara y se disolvió completamente a 80-90 °C. Se añadió a la solución clara 1 g de carbón vegetal y se continuó el reflujo durante 15 minutos antes de filtrar y dejar enfriar espontáneamente a la temperatura ambiente. Durante el enfriamiento se produjo la precipitación de un sólido blanco y la suspensión se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La filtración y secado a vacío a 40 °C durante una noche produjo 6,9 g (69%) de la sal de adición de ácido HBr del compuesto I. Véase la figura 1 para XRPD. Análisis elemental: 3,92%N, 59,36%C, 6,16%H (teoría: 3,85%N, 59,34%C, 6,09%H).

Ejemplo 1d. Preparación de soluciones stock de base libre

Se añadieron a una mezcla de 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua 50 gramos de la sal de HBr del compuesto I, produciendo una pasta bifásica. Se añadieron a esta pasta aproximadamente 25 ml de NaOH concentrado, que causó la formación de una solución bifásica clara (el pH encontrado era 13-14). La solución se agitó enérgicamente durante 15 minutos y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con 200 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío a 60 °C produciendo la base libre con un rendimiento de 38 gramos (99%) como un aceite prácticamente incoloro.

La disolución de 10 g del aceite y ajuste del volumen a 150 ml utilizando acetato de etilo produjo una solución stock 0,235 M en acetato de etilo de la cual se utilizaron partes alícuotas de 1,5 ml (100 mg de la base libre).

La disolución de 10 g del aceite y el ajuste del volumen a 100 ml utilizando EtOH de 96% en volumen produjo una solución stock 0,353 M en EtOH de la cual se utilizaron partes alícuotas de 1,0 ml (100 mg de la base libre).

Ejemplo 1e. Formación de sales utilizando soluciones stock de la base libre

Las partes alícuotas indicadas se pusieron en tubos de ensayo y mientras se agitaban se añadió la cantidad apropiada de ácido como se indica en la Tabla 1. Si el ácido era líquido, el mismo se añadió puro; en caso contrario

5 se disolvió el mismo en el disolvente indicado antes de la adición. Después de mezcladura y precipitación, se continuó la agitación durante una noche y se recogió el precipitado por filtración. Antes de secar a vacío a 30°C, se separó una pequeña muestra de referencia y se secó a la temperatura ambiente sin vacío. Este procedimiento se incluyó a fin de ensayar respecto a solvatos. Algunos resultados se presentan en la Tabla 1. Los difractogramas XRPD se representan en las Figuras 1-22, y las posiciones de los picos seleccionados se tabulan en la Tabla 2. La Tabla 3 muestra las solubilidades de los compuestos de la presente invención en agua junto con el pH de la solución saturada resultante. La columna "Precipitado" indica si el precipitado aislado después de la determinación de la solubilidad es idéntico al compuesto disuelto, lo cual es indicativo de la formación de hidratos.

Tabla 1

10

Ácido (Base:Ácido)	MW (g/mol)	Cantidad de Ácido (mg o µl)	Disolvente	CHN (exper.)	CHN (teoría)
Ácido palmítico, ácido hexadecanoico 1:1	256,42	90,5	EtOAc	75,36 2,46	9,77 75,64 9,9 2,6
Ácido DL-láctico, ácido DL- 2-hidroxiopropiónico 1:1	90,1	31,8	EtOAc	66,88 7,26 3,52	67,53 7,29 3,75
Ácido adípico, ácido 1,6- hexanodioico 1:1	146,14	51,6	EtOAc	66,08 7,23 2,98	67,1 7,27 3,26
Ácido adípico, ácido 1,6- hexanodioico 2:1	146,14	25,8	EtOAc	70,66 7,32 3,82	70,75 7,35 3,93
Ácido fumárico 1:1	116,01	40,9	EtOH	65,71 6,41 3,35	66,14 6,31 3,51
Ácido glutárico, ácido 1,5- pentanodioico 1:1	132,12	46,6	EtOAc	66,09 6,97 3,2	66,48 7,03 3,37
Ácido malónico 1:1	104,1	36,7	EtOAc	65,04 3,54	65,09 6,5 3,62
Ácido oxálico 1:1	90,1	31,8	EtOH	64,28 3,61	64,32 6,21 3,75
Ácido sebáico, ácido 1,8- octanodioico 2:1	202,02	35,6	EtOAc	71,79 3,58	71,83 7,86 3,64
Ácido succínico, ácido 1,4- butanodioico, 2:1	118,1	20,8	EtOAc	65,65 6,86 3,4	65,80 6,78, 3,49 (sal formada 1:1)
Ácido L-málico, ácido L-2- hidroxibutanodioico 1:1, α	134,1	47,3	EtOAc	62,87 3,22	62,06 63,29 6,52 3,36
Ácido L-málico, ácido L-2- hidroxibutanodioico 1:1, β	134,1	47,3	EtOH	62,99 3,13	6,66 63,29 6,52 3,36
Ácido D-tartárico, ácido D- 2,3-dihidroxibutanodioico 1:1	150,1	53,0	EtOH	60,67 6,4 3,07	60,95 6,28 3,23
Ácido L-aspártico 1 :1	133,1	47,0	EtOH	59,31 6,7 7,1 (contiene exceso de ácido)	63,43 6,78 6,73
Ácido glutámico 1:1	165,15	58,3	EtOH	56,38 7,35 (contiene exceso de ácido)	6,88 56,46 6,94 7,06 (para sal 1:1 y ácido- monohidrato 1:1)

ES 2 445 400 T3

Ácido (Base:Ácido)	MW (g/mol)	Cantidad de Ácido (mg o µl)	Disolvente	CHN (exper.)	CHN (teoría)
Ácido cítrico 2:1	192,13	33,9	EtOAc	65,93 3,44	6,72 66,46 6,64 3,69
HCl/Et ₂ O 1:1	2M	176,4	EtOH		
Ácido fosfórico 1:1	14,7 M	24,0	EtOAc	55,79 3,43	6,47 56,68 6,34 3,67

Tabla 2: Posiciones de los picos de rayos X seleccionadas (°2θ), 2:1 significa 2 bases para un ácido. Todos los valores ± 0,1°

Palmitato	7,00	16,34	22,73	28,21
Estearato	6,70	15,52	21,81	28,91
Lactato	5,30	8,18	9,44	17,24
Lactato hidratado	11,67	16,70	18,25	21,76
Hidroxil-isobutirato	5,09	16,60	20,38	27,37
Sal de ácido sebácico	7,18	12,53	21,11	24,19
Sal de ácido adípico 2:1	8,03	13,52	17,90	24,60
Sal de ácido adípico 1:1 α	9,33	14,01	18,72	20,63
Sal de ácido adípico 1:1 β	15,69	21,53	25,81	31,18
Glutarato 1:1	9,39	11,70	14,05	14,58
Succinato 1:1	11,74	14,33	17,75	26,84
Fumarato 1:1	8,90	11,47	19,25	22,33
Fumarato 2:1	8,49	12,48	17,78	23,97
Maleato 1:1	12,11	15,51	17,48	22,53
Maleato 1:1 hidratado	12,81	18,76	20,53	27,31
Malonato α	10,77	16,70	19,93	24,01
Malonato β	6,08	10,11	18,25	20,26
Aspartato	11,05	20,1	20,60	25,00
Aspartato hidratado	7,80	13,80	14,10	19,63
Glutamato	7,71	14,01	19,26	22,57
Oxalato	14,68	17,45	19,50	23,90
Malato 1:1 α	8,30	12,04	17,23	20,67
Malato 1:1 β	10,91	12,87	14,14	26,16
Malato hidratado	12,30	15,56	19,56	23,30
D-tartrato (a partir de EtOH)	5,08	17,18	19,42	22,10
Hidrocloreto	12,44	16,72	19,45	25,02
Hidrobromuro	6,08	14,81	19,26	25,38
Hidrobromuro, solvato con 1-PrOH	6,57	13,12	19,07	24,77

Tabla 3

Ácido (Base:Ácido)	Solubilidad (mg/ml)	pH resultante	Precipitado
Ácido palmítico, ácido hexadecanoico 1:1	0,4	8,6	=comienzo
Ácido DL-láctico, ácido DL-2-hidroxipropiónico 1:1	>150	6,1	=comienzo (después de evaporación)
Ácido adípico, ácido 1,6-hexanodioico 1:1	2,5	4,0	Parcialmente sal 2:1
Ácido adípico, ácido 1,6-hexanodioico 2:1	1,0	7,8	=comienzo
Ácido fumárico 1:1	0,2	3,3	=comienzo
Ácido glutárico, ácido 1,5-pentanodioico 1:1	13	4,6	=comienzo
Ácido malónico 1:1 (α)	5,2	4,0	=nueva forma (β)
Ácido oxálico 1:1	1,1	2,7	=comienzo
Ácido sebácico, ácido 1,8-octanodioico 2:1	0,7	5,5	=comienzo
Ácido succínico, ácido 1,4-butanodioico, 2:1	2,0	4,0	Hidrato
Ácido L-málico, ácido L-2-hidroxi-butanodioico 1:1, β	2,8	4,0	Hidrato
Ácido D-tartárico, ácido D-2,3-dihidroxi-butanodioico 1:1	1,8	3,5	Hidrato
Ácido L-aspartico 1 :1	39	4,3	Hidrato
Ácido glutámico 1:1	>35	4,6	-
Ácido cítrico 2:1	0,5	4,7	=comienzo
Ácido fosfórico 1:1	6,0	2,0	?
HCl	4,5	6,8	=comienzo
HBr	2,4	7,0	=comienzo

Ejemplo 2. Antagonismo del receptor 5-HT_{3A}

- 5 En oocitos que expresan los receptores 5-HT_{3A} humanos-homómeros, la 5-HT activa corrientes con un valor CE₅₀ de 2600 nM. Esta corriente puede antagonizarse con antagonistas 5-HT₃ clásicos, tales como ondansetrón. El ondansetrón exhibe un valor Ki inferior a 1 nM en este sistema. El compuesto I exhibe un antagonismo potente en concentraciones bajas (0,1 nM-100 nM) (CI₅₀ ~ 10 nM/Kb ~ 2 nM) y propiedades agonistas cuando se aplica en concentraciones mayores (100-100.000 nM) (CE₅₀ ~ 2600 nM) alcanzando una corriente máxima de
- 10 aproximadamente 70-80% de la corriente máxima provocada por 5-HT propiamente dicha. En oocitos que expresan receptores 5-HT_{3A} homómeros de rata, 5-HT activa corrientes con un valor CE₅₀ de 3,3 μ M. Los experimentos se realizaron como sigue. Se extirparon quirúrgicamente oocitos de *Xenopus laevis* en hembras maduras anestesiadas en 0,4% MS-222 durante 10-15 minutos. Los oocitos se digirieron luego a la temperatura ambiente durante 2-3 horas con 0,5 mg/ml de colagenasa (tipo IA, Sigma-Aldrich) en tampón OR2 (82,5 mM NaCl, 2,0 mM KCl, 1,0 mM MgCl₂ y
- 15 5,0 mM HEPES, pH 7,6). Los oocitos desprovistos de la capa de folículo se seleccionaron y se incubaron durante 24 horas en tampón de Solución Salina Modificada de Barth [88 mM NaCl, 1 mM KCl, 15 mM HEPES, 2,4 mM NaHCO₃, 0,41 mM CaCl₂, 0,82 mM MgSO₄, 0,3 mM Ca(NO₃)₂] suplementado con 2 mM piruvato de sodio, 0,1 U/l de penicilina y 0,1 μ g/l de estreptomina. Los oocitos de la etapa IV-IV se identificaron y se inyectaron con 12-48 nl de agua exenta de nucleasas que contenía 14-50 pg de cRNA codificante de los receptores humanos 5-HT_{3A} y se incubaron
- 20 a 18°C hasta su utilización para registros electrofisiológicos (1-7 días después de la inyección). Los oocitos con

5 expresión de los receptores 5-HT₃ humanos se pusieron en un baño de 1 ml y se sometieron a perfusión con tampón de Ringer (115 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1,8 mM CaCl₂, 0,1 mM MgCl₂, pH 7,5). Las células se atravesaron con electrodos de 0,5-1 MΩ rellenos de agar que contenían 3 M KCl y se inmovilizaron por voltaje a -90 mV por un amplificador GeneClamp 500B. Los oocitos se perfundieron continuamente con tampón de Ringer y los fármacos se aplicaron al producto de perfusión. Las soluciones de los agonistas 5-HT se aplicaron durante 10-30 segundos. Las potencias de los antagonistas del receptor 5-HT₃ se examinaron por medida de la concentración-respuesta contra la estimulación con 10 μM 5-HT.

Ejemplo 3. Efecto sobre el dolor neuropático

10 Para demostrar eficacia contra el dolor neuropático, el compuesto I se testó en el modelo de dolor neuropático por formalina [*Neuropharm.*, 48, 252-263, 2005; *Pain*, 51, 5-17, 1992]. En este modelo, los ratones reciben una inyección de formalina (4,5%, 20 μl) en la superficie plantar de la pata posterior izquierda y después de ello se ponen en vasos de vidrio individuales (de 2 litros de capacidad) para observación. La irritación causada por la inyección de formalina provoca una respuesta de comportamiento característica bifásica, que se cuantifica por la cantidad de tiempo invertida en lamedura de la pata lesionada. La primera fase (~ 0-10 minutos) representa irritación química directa y nocicepción, mientras que la segunda (~ 20-30 minutos) se cree que representa dolor de origen neuropático. Las dos fases están separadas por un periodo de reposo en el cual el comportamiento vuelve a ser normal. La medida de la cantidad de tiempo invertida en la lamedura de la pata lesionada en las dos fases evalúa la eficacia de los compuestos de test para reducir los estímulos dolorosos.

20 Se testaron 8 ratones C57/B6 (aprox. 25 g) por grupo. La tabla 4 siguiente muestra la cantidad de tiempo invertida en la lamedura de la pata lesionada en las dos fases, es decir 0-5 minutos y 20-30 minutos después de la inyección de formalina. La cantidad de compuesto administrada se calcula como la base libre.

Tabla 4

	Vehículo	1,0 mg/kg	2,5 mg/kg	10 mg/kg
0-5 minutos (s)	42	37	30	37
20-30 minutos (s)	41	43	26	6

25 Los datos de la Tabla 4 muestran que el compuesto I tiene poco efecto en la primera fase que representa la irritación química directa y la nocicepción. Más notablemente, los datos muestran también una disminución clara y dependiente de la dosis en el tiempo invertido en la lamedura de las patas en la segunda fase, lo que indica un efecto del compuesto de la presente invención en el tratamiento del dolor neuropático.

30 Se evaluaron además los efectos analgésicos potenciales del compuesto I en un modelo animal de dolor neuropático. Se indujo una mononeuropatía periférica en el miembro posterior derecho de ratas después de una lesión nerviosa de constricción crónica, y se monitorizó el desarrollo de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica utilizando ensayos de comportamiento establecidos (filamentos Von Frey y el Dispositivo Plantar de Hargreaves, respectivamente). La administración subcutánea de compuesto I a dosis de 1,9, 4,8 y 7,9 mg/kg en hidroxipropilbetaciclodextrina al 10% no aumentaba el umbral de retirada de la pata posterior derecha cuando se expuso con filamentos Von Frey. En cambio, se observaron aumentos significativos en la latencia de retirada de la pata para 4,8 y 7,9 mg/kg en la hiperalgesia térmica, lo que indicaba una respuesta analgésica.

REIVINDICACIONES

1. 4-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (compuesto I) para uso en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
2. Compuesto I según la reivindicación 1, en donde el compuesto I se administra en una forma cristalina.
- 5 3. Compuesto I según la reivindicación 2, en donde el compuesto I es la sal de adición de HBr.
4. Compuesto I según la reivindicación 2, en donde la sal de adición de HBr se caracteriza por picos en un XRPD a aproximadamente 6,08, 14,81, 19,26 y 25,38° 2 θ (todos ellos \pm 0,1°).
5. Compuesto I según la reivindicación 4, en donde dicha sal de adición de HBr se caracteriza por un XRPD como el representado en la figura 1.
- 10 6. Compuesto I según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto I se administra a 1-20 mg/día.

XRPD, sal HBr

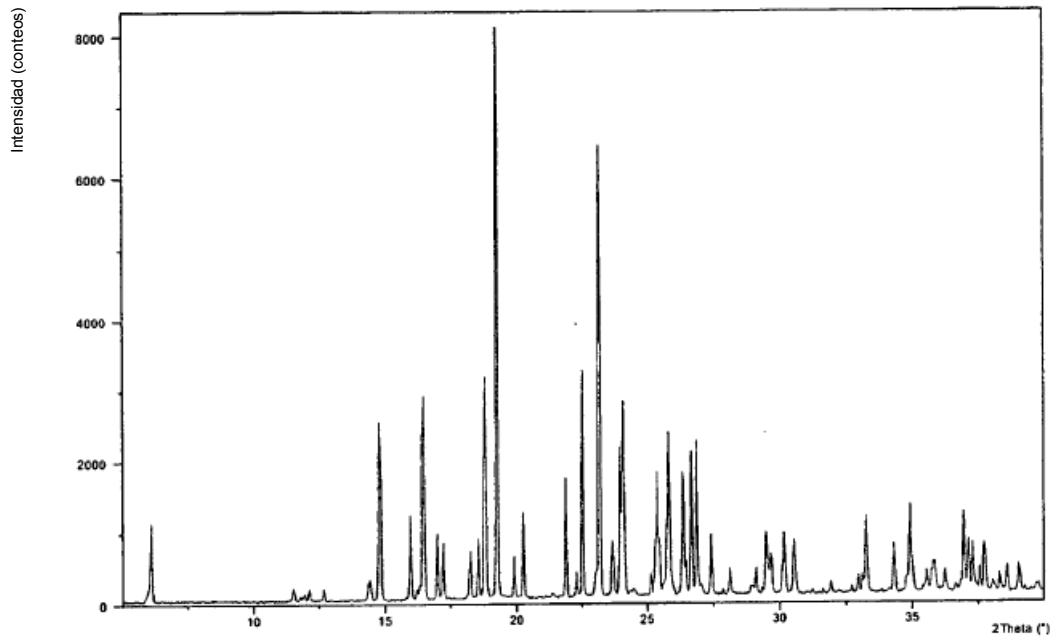


Fig. 1

Sal HBr, solvato

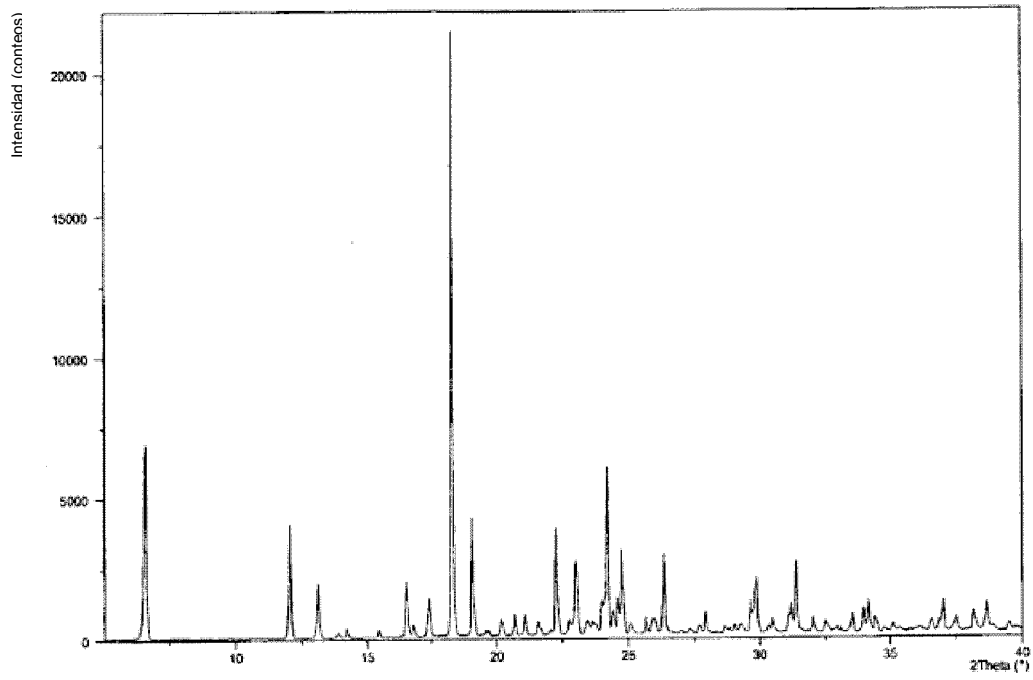


Fig. 2

Sal de ácido palmítico 1:1

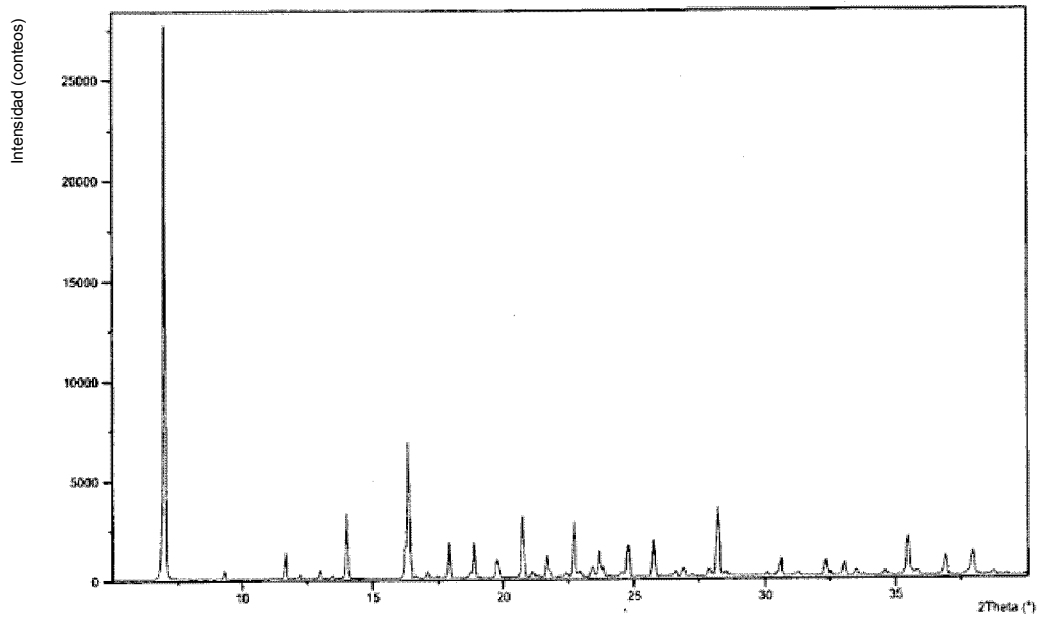


Fig. 3

Sal de ácido láctico 1:1

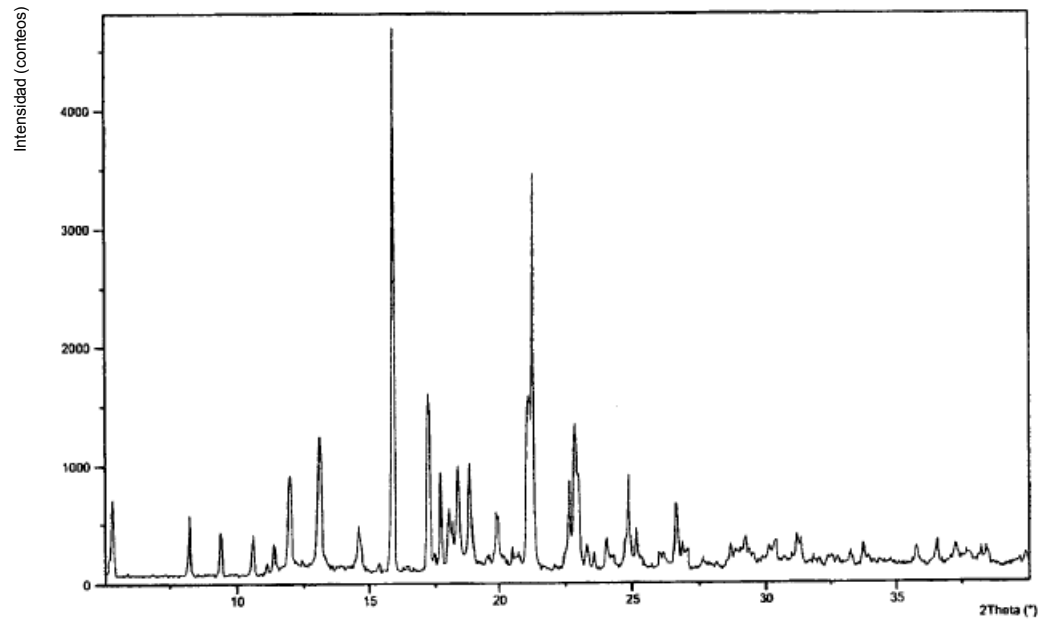


Fig. 4

Sal de ácido adípico 1:1 (mezcla de formas α y β)

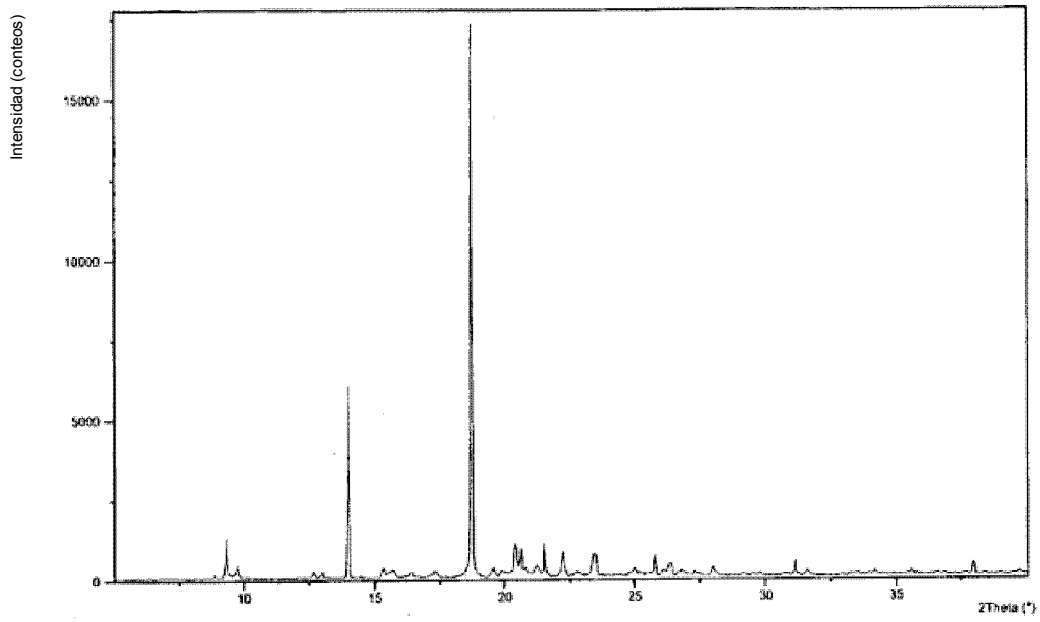


Fig. 5

Sal de ácido adípico 2:1

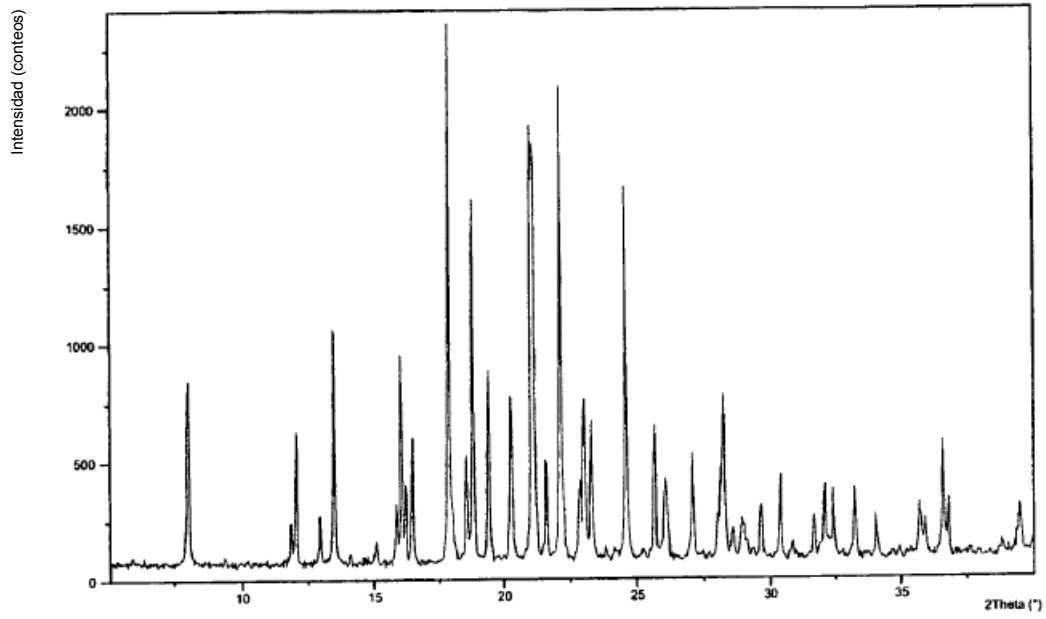


Fig. 6

Sal de ácido fumárico 1:1

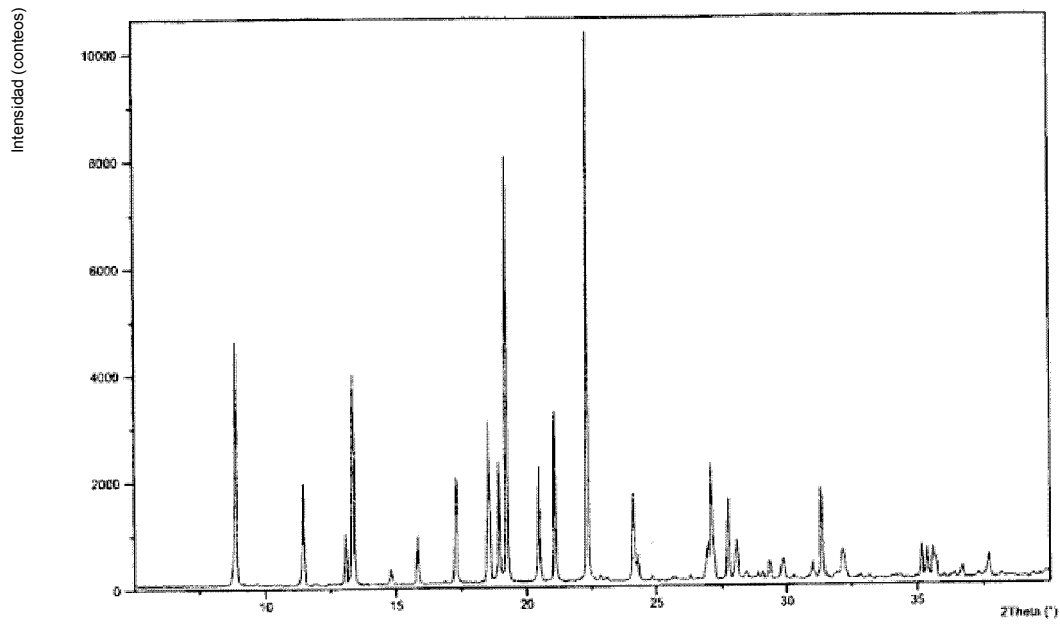


Fig. 7

Sal de ácido glutámico 1:1

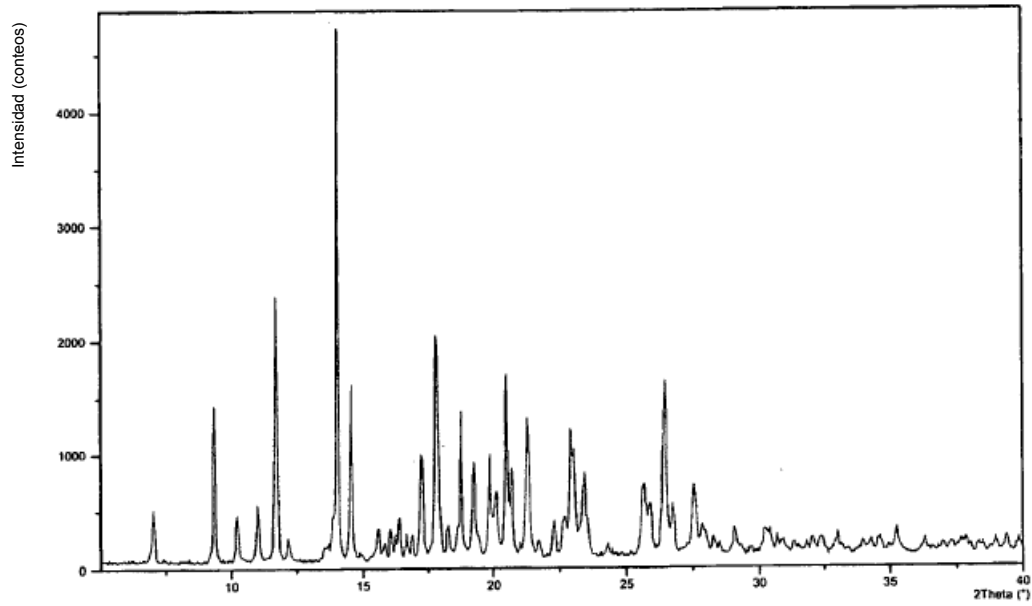


Fig. 8

Sal de ácido malónico 1:1, forma α

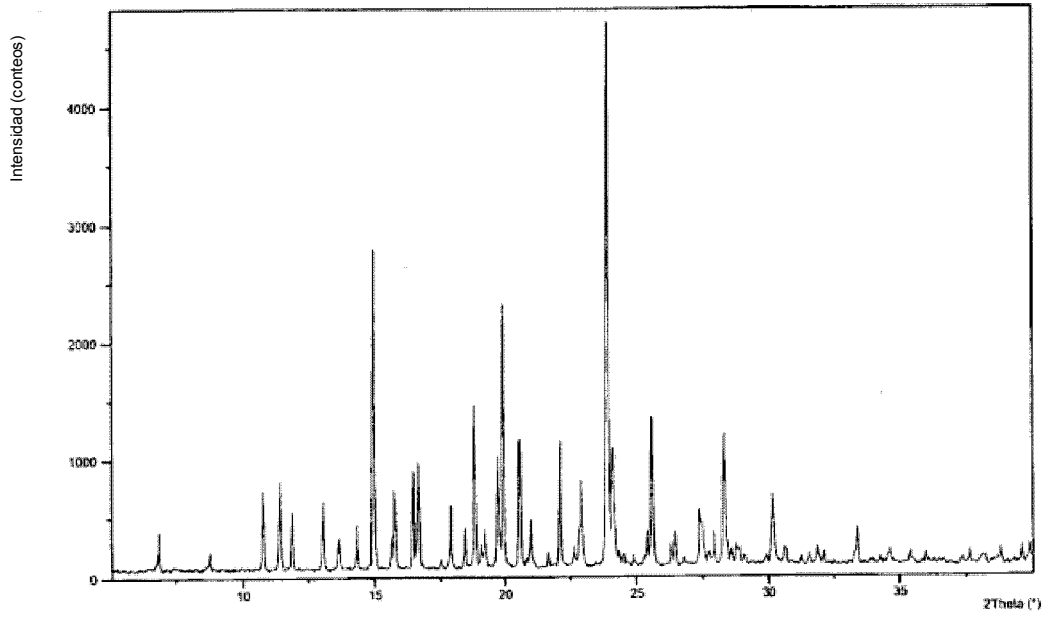


Fig. 9

Sal de ácido malónico 1:1, forma β

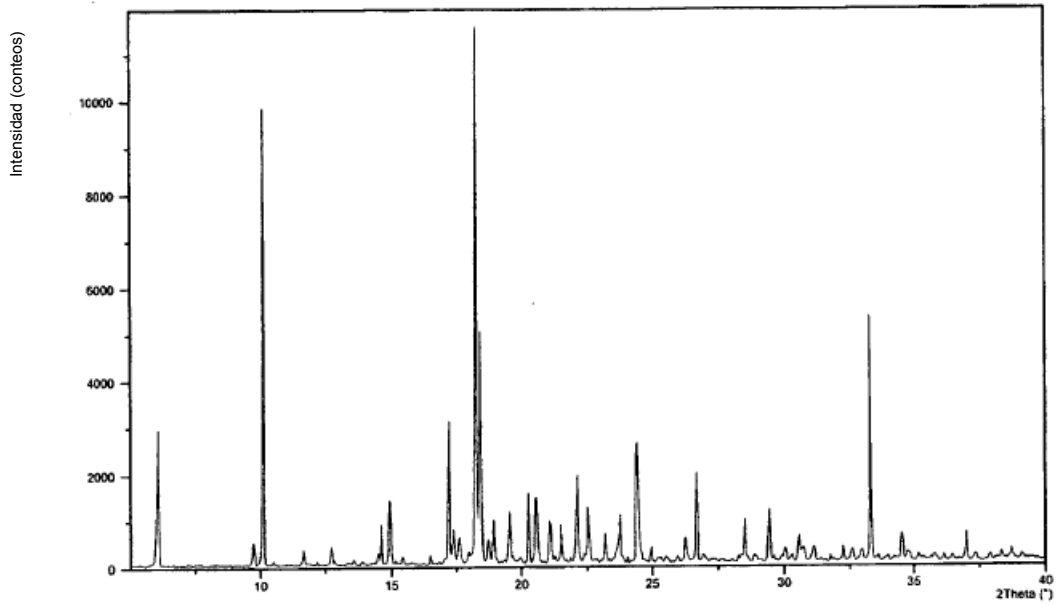


Fig. 10

Sal de ácido oxálico 1:1

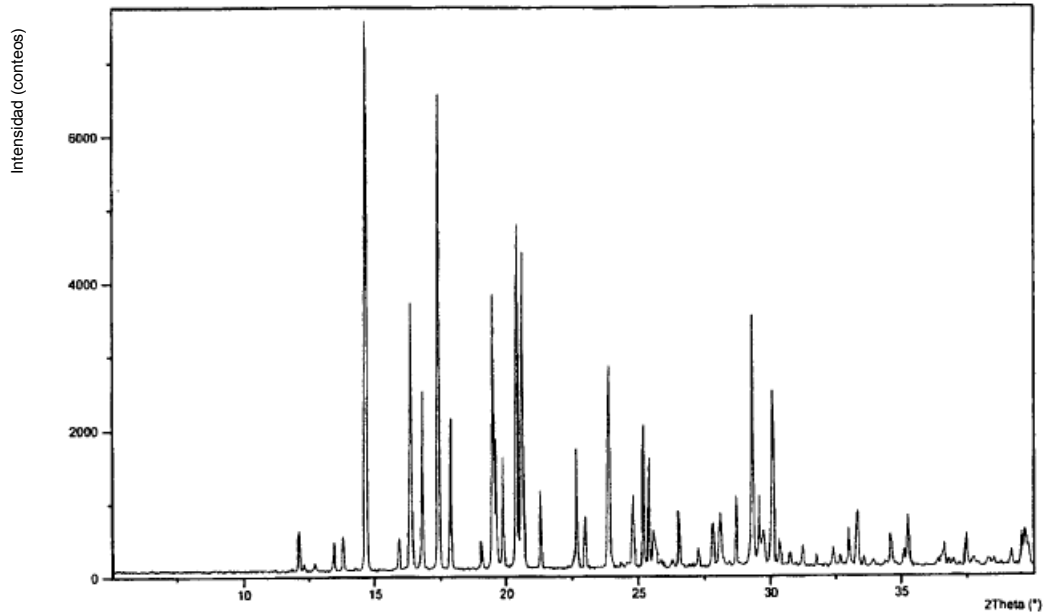


Fig. 11

Sal de ácido sebácico 2:1

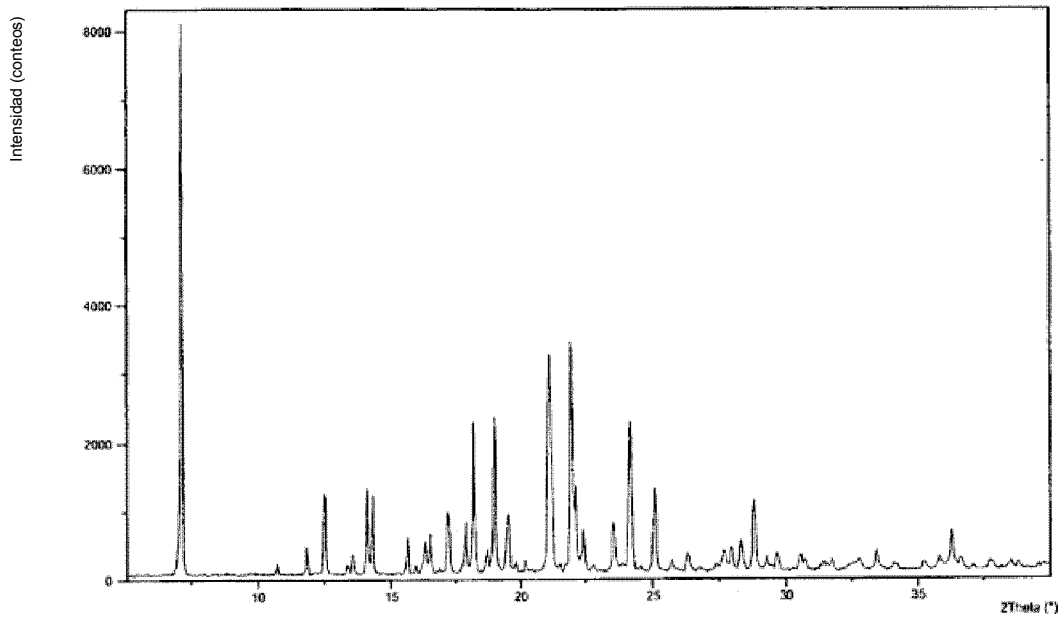


Fig. 12

Sal de ácido succínico 2:1

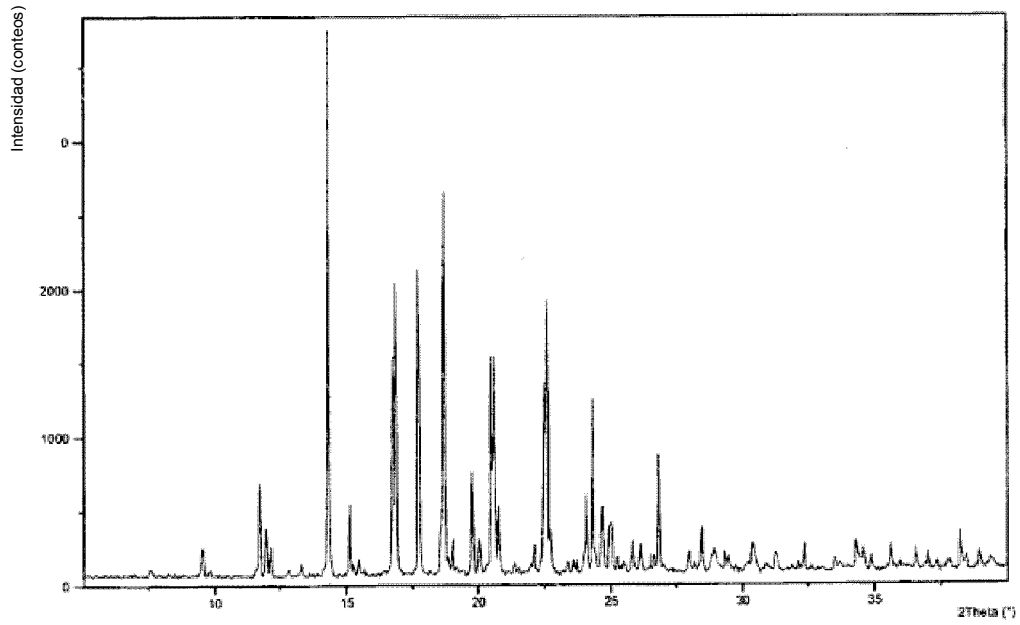


Fig. 13

Sal de ácido L-málico 1:1, forma α

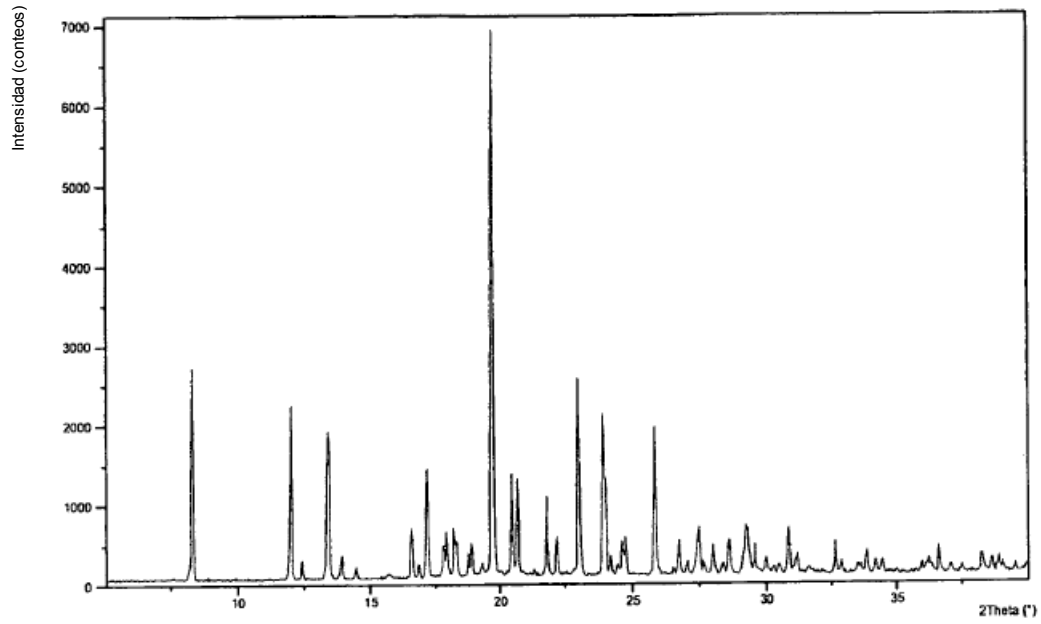


Fig. 14

Sal de ácido L-málico 1:1, forma β

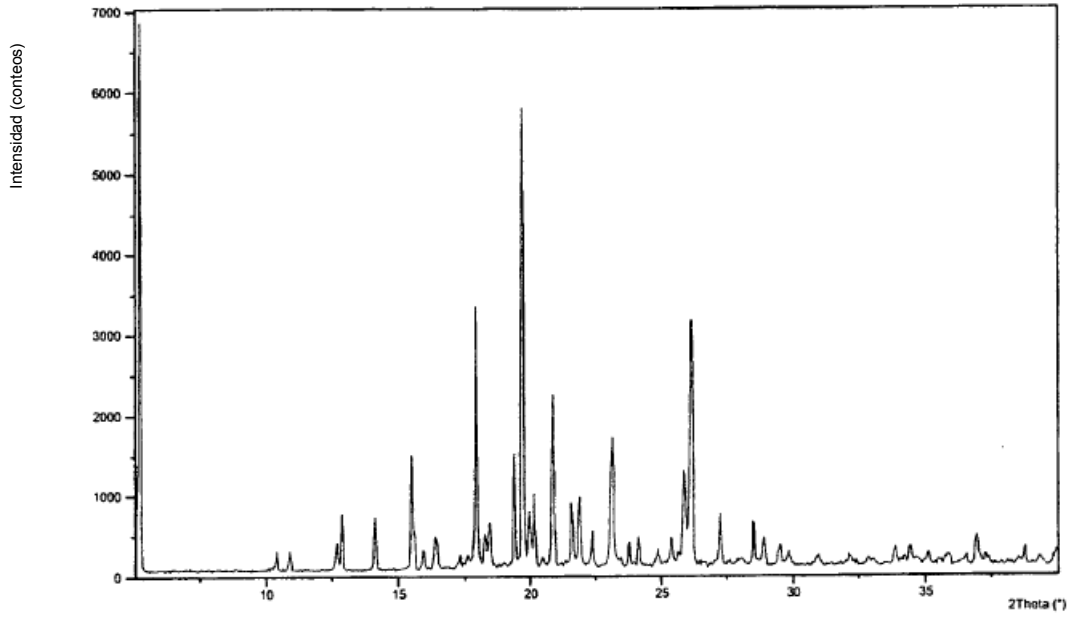


Fig. 15

Sal de ácido D-tartárico 1:1

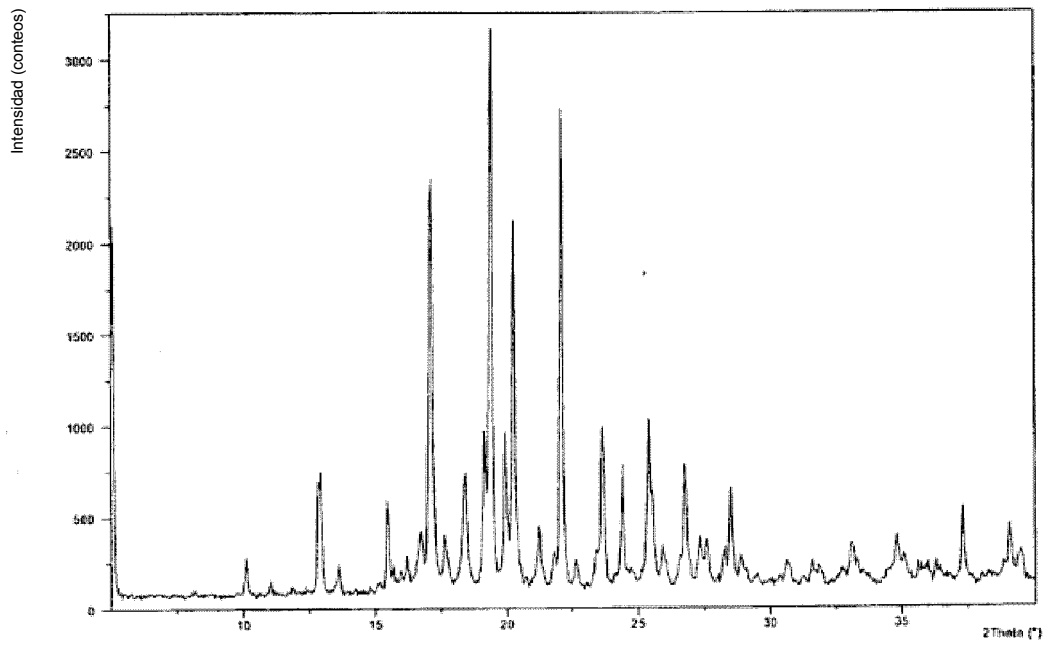


Fig. 16

Sal de ácido L-aspártico 1:1 + ácido L-aspártico

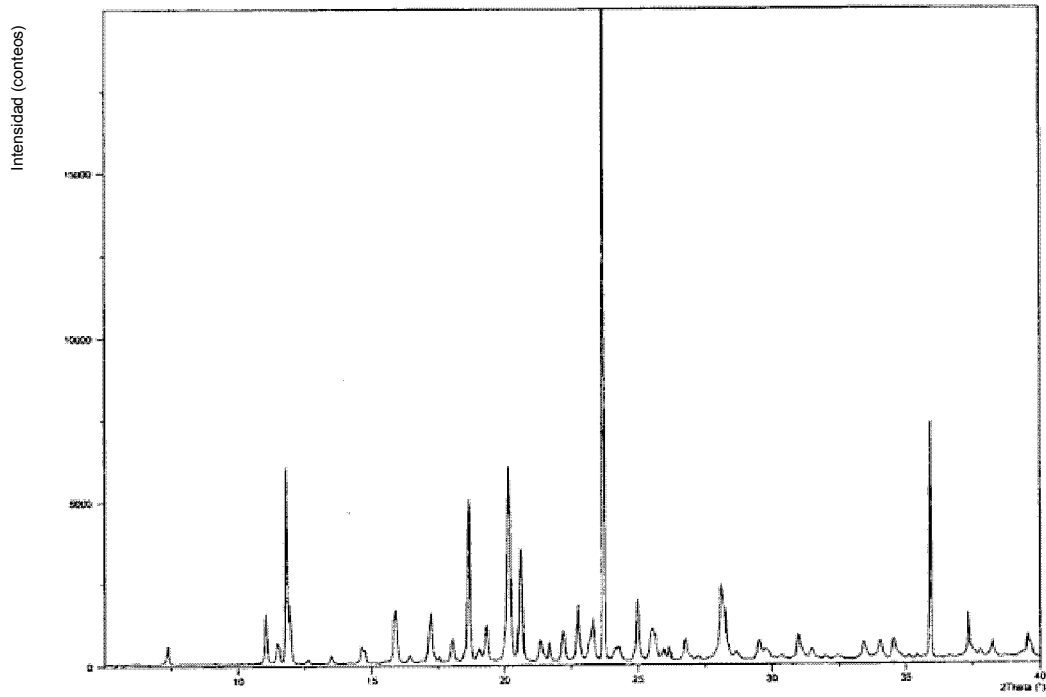


Fig. 17

Sal hidratada de ácido L-aspártico 1:1 + ácido L-aspártico

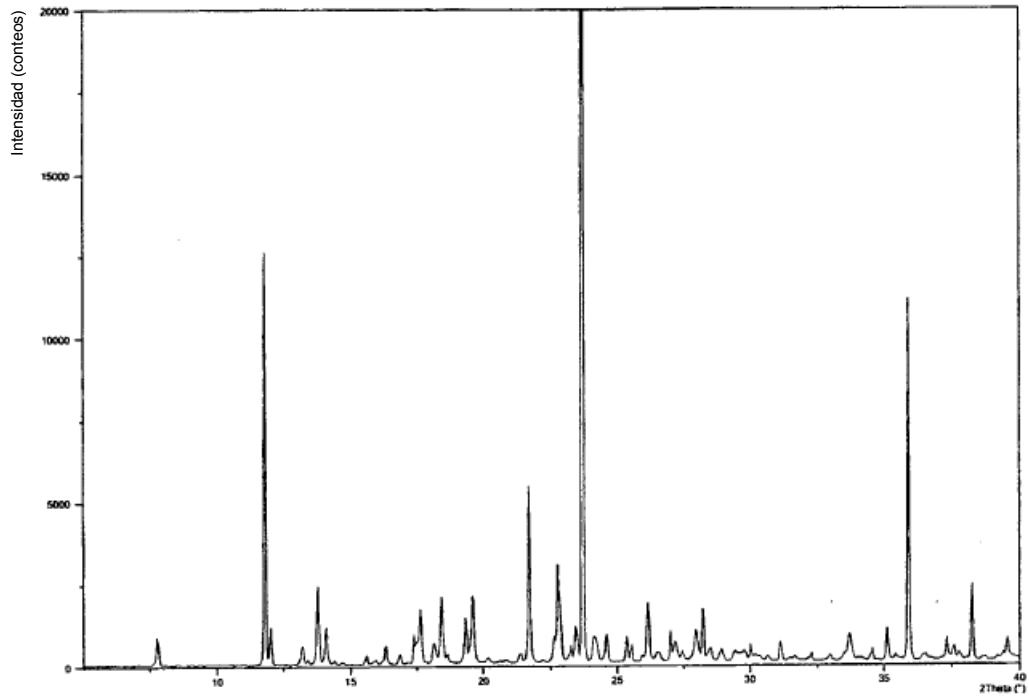


Fig. 18

Sal de ácido glutámico 1:1 + monohidrato de ácido glutámico

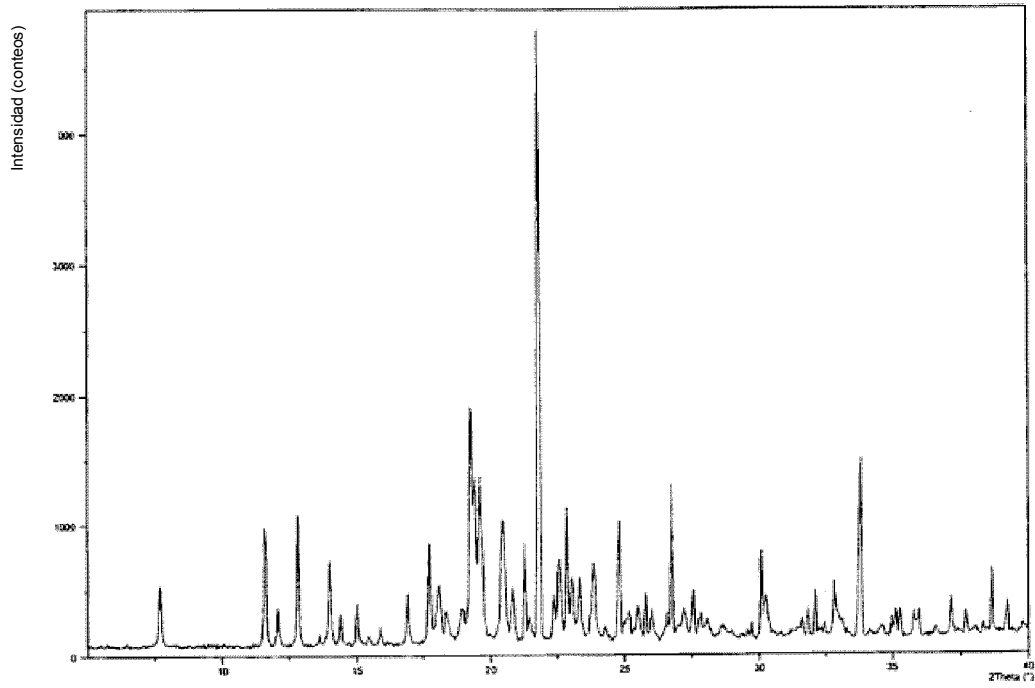


Fig. 19

Sal de ácido cítrico 2:1

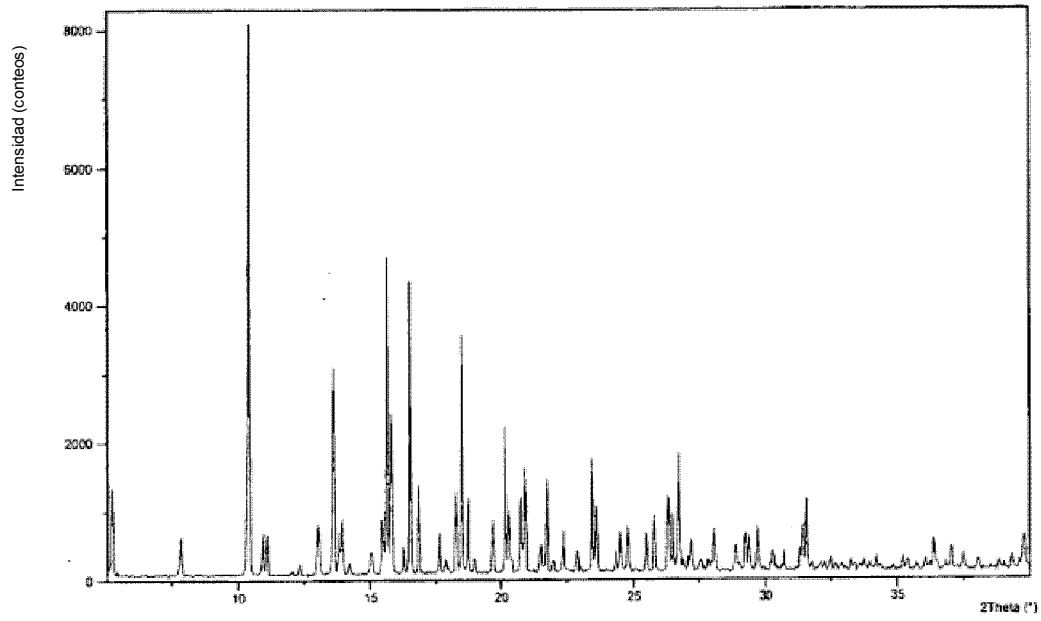


Fig. 20

Sal hidrocioruro

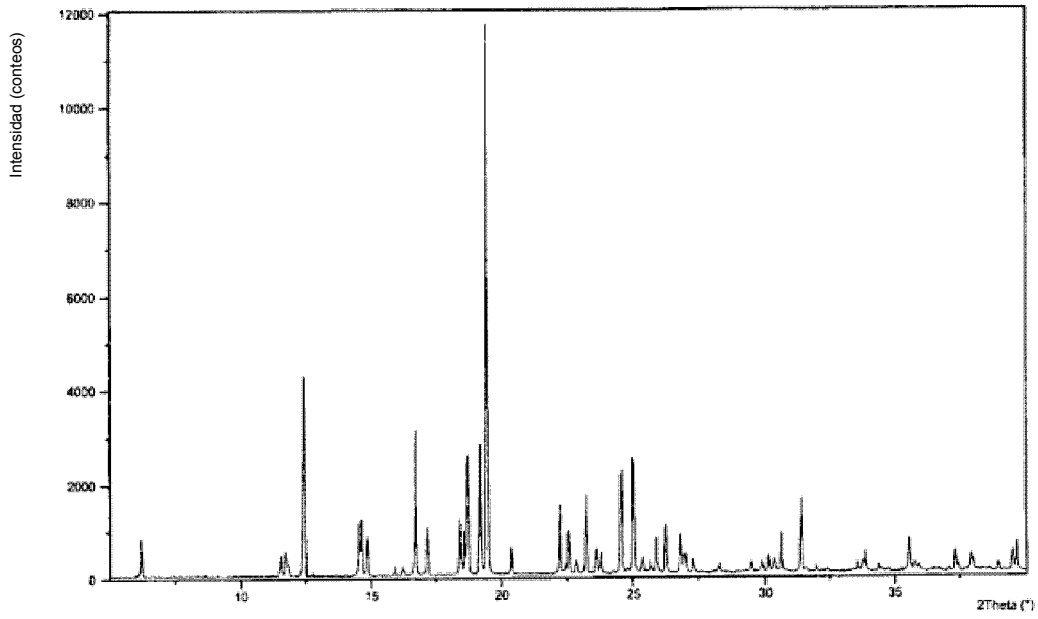


Fig. 21

Sal de ácido fosfórico 1:1

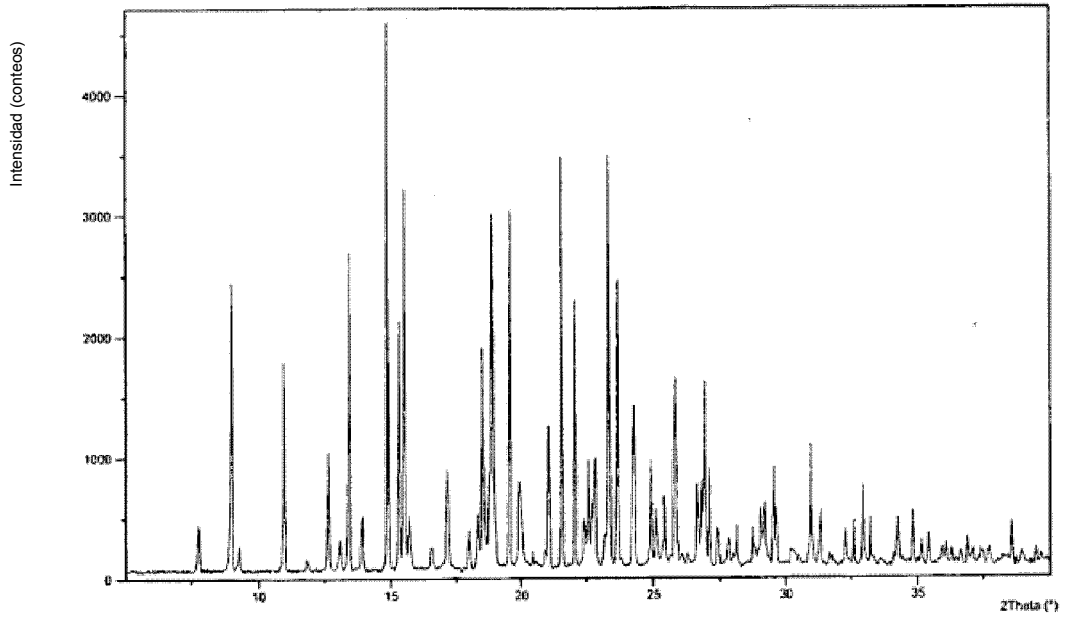


Fig. 22