

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 476 284**

(51) Int. Cl.:

**C07K 5/02** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2011 E 11705998 (0)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2521731**

(54) Título: **Compuestos con tanto efecto analgésico como antihiperalgésico**

(30) Prioridad:

**04.01.2010 IT FI20100001**

(73) Titular/es:

**CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO NAZIONALE  
PER LA SCIENZA E LA TECNOLOGIA DEI  
MATERIALI (INSTM) (20.0%)  
Piazza San Marco, 4  
50121 Firenze, IT;  
NATIVI, CRISTINA (20.0%);  
GHELARDINI, CARLA (20.0%);  
LA MARCA, GIANCARLO (20.0%) y  
DRAGONI, ELISA (20.0%)**

(72) Inventor/es:

**NATIVI, CRISTINA;  
GHELARDINI, CARLA;  
LA MARCA, GIANCARLO y  
DRAGONI, ELISA**

(74) Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 476 284 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos con tanto eficacia analgésica como antihiperalgésica

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere al campo de los compuestos orgánicos que contienen heterociclos que tienen eficacia farmacológica como analgésicos.

10 **Estado de la materia**

[0002] La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el dolor neuropático como: "Una sensación desagradable y una experiencia emocional afectiva negativa asociada a lesión de tejido actual o posible, o descrita en términos de tal lesión". La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a lesión de tejido actual o posible, o descrita como tal".

[0003] El dolor neuropático es un problema significativo en la neurología porque se produce frecuentemente y es frecuentemente incapacitante debido a su carácter molesto y crónico.

20 [0004] Ejemplos de los mismos son: dolor posherpético, dolor del miembro imaginario que puede producirse después de una amputación, dolor presente en neuropatía periférica tal como con diabetes o SIDA, el llamado síndrome de dolor regional complejo o dolor por distrofia simpática refleja, y dolor de lesiones del sistema nervioso central. Estos últimos pueden ser secuelas de accidente cerebrovascular, traumatismo, tumores o debido a enfermedades sistémicas. En la mayoría de los casos, el dolor frecuentemente presente en esclerosis múltiple es de tal origen. En los últimos años, el interés se ha centrado en el dolor neuropático inducido por fármacos quimioterápicos (vincristina, paclitaxel, oxaliplatino, bortezomib, etc.)

30 [0005] Las características de este dolor varían de paciente a paciente, pero normalmente tienen sensaciones de quemadura o choque eléctrico continuo; está frecuentemente presente la parestesia, es decir, sensaciones anormales incluso en las áreas que rodean el sitio primario de dolor. Estas sensaciones se conocen como hiperalgésia, cuando una estimulación ligeramente dolorosa crea de hecho un dolor muy fuerte, y alodinia, cuando una estimulación no dolorosa, que puede ser simplemente acariciar la piel o el peso de una hoja, se percibe como dolor.

35 [0006] Este tipo de dolor no responde bien a los analgésicos más comunes tales como ácido acetilsalicílico, paracetamol o los muy usados fármacos antiinflamatorios no esteroideos, e incluso la morfina es solo parcialmente eficaz. Este tipo de dolor es difícil de curar y hasta ahora no existen tratamientos específicos; es uno de los problemas más frustrantes en la terapia analgésica.

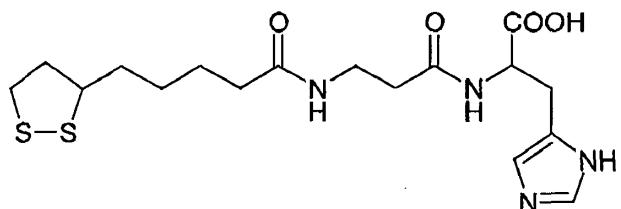
40 [0007] Los fármacos más comúnmente usados para tratar este tipo de dolor son los anticonvulsivos tales como gabapentina, carbamazepina y lamotrigina, lidocaína en forma de parche (todavía no disponible en Italia), tramadol, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina o la mejor tolerada nortriptilina. El tramadol y los fármacos opioides tienen que usarse con cuidado particular debido a su potencial de dependencia, y los antidepresivos tricíclicos pueden tener graves efectos secundarios particularmente en los ancianos. Si no se consigue buen control del dolor con un único y primer fármaco de elección, se justifica una combinación de varios fármacos ya que los mecanismos moleculares que actúan sobre las diversas categorías de fármacos son diferentes.

45 [0008] Por tanto, hay una necesidad evidente de proporcionar moléculas que sean al menos alternativas a aquellas actualmente disponibles, que sean eficaces en controlar el dolor neuropático y posiblemente presenten menos efectos secundarios tales como dependencia o cambios de comportamiento.

**Resumen de la invención**

[0009] El objetivo de la presente invención son compuestos de fórmula (I)

55



(I)

que pretenden incluir todos los posibles isómeros ópticos tales como enantiómeros y/o diaestereoisómeros, mezclas de los mismos, tanto como racematos como en diversas relaciones, y sales inorgánicas u orgánicas (farmacéuticamente aceptables).

5 [0010] Sorprendentemente, los compuestos anteriormente establecidos han demostrado un efecto analgésico comparable al observado para tramadol, pregabalina e ibuprofeno. Este efecto se encontró que era estadísticamente significativo en experimentos *in vivo*, pero a menores dosis que los fármacos probados.

10 [0011] Por tanto, los compuestos de la invención son útiles como medicamentos, en particular como analgésicos para tratar dolor neuropático.

[0012] Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos anteriormente establecidos de fórmula (I) a partir de ácido lipoico y carnosina.

15 **Descripción detallada de la invención**

[0013] Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que el centro estereogénico que se deriva de carnosina está en la configuración L.

20 [0014] Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) que están en forma de carboxilato de Na.

[0015] En particular, una mezcla racémica de los compuestos de fórmula (I) en forma de sal de sodio, en la que el centro estereogénico que se deriva de carnosina está en la configuración L, se sometió a pruebas farmacológicas *in vivo* que han posibilitado descubrir sus sorprendentes efectos analgésicos. Se encontró que la mezcla racémica anteriormente establecida, probada a dosis de 10 y 30 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, era eficaz en invertir, de un modo estadísticamente significativo y dependiente de la dosis, la hiperalgesia inducida en la rata por ligadura laxa del nervio ciático. El efecto demostrado es mayor, aunque ligeramente, que el mostrado por tramadol 100 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral y pregabalina 200 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, en el mismo modelo experimental. A la misma dosis, la mezcla racémica en estudio también se mostró que era eficaz en invertir la reducción del dolor umbral inducida por la inyección intra-articular de acetato de monoyoduro (modelo de osteoartritis) y oxaliplatino (agente quimioterapéutico a alta potencia neurotóxica), pero no el antirretroviral ddC.

[0016] La mezcla racémica a la dosis activa no cambia los parámetros de comportamiento de la rata, tales como: coordinación motora, movimiento espontáneo y actividad exploratoria como se evalúa usando las pruebas de la barra giratoria y la tabla agujereada. Esto confirma que los efectos antihiperalgésicos observados no son debidos a un cambio en el comportamiento del animal.

[0017] En la prueba de la placa caliente (ratón - estímulo térmico agudo), la mezcla racémica también pudo aumentar el dolor umbral de un modo dependiente de la dosis, alcanzando una alta eficacia analgésica; en la prueba de contracción (ratón - estímulo químico agudo) la reducción en el número de contracciones es tal como si fuera comparable a la obtenida con ibuprofeno a una dosis de 100 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral.

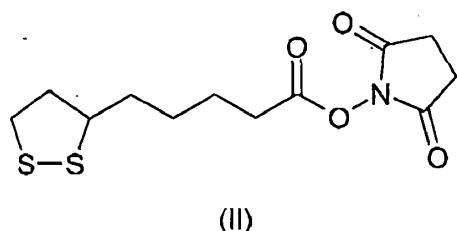
[0018] Un segundo aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente para su uso como medicamentos. Este uso está respaldado por los datos preliminares obtenidos, y también por el buen índice terapéutico de la mezcla racémica como ejemplo de los compuestos anteriormente descritos de fórmula (I). En particular, los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente son útiles, como analgésicos, para tratar dolor neuropático.

[0019] Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos otro componente farmacéuticamente aceptable.

[0020] Los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente pueden prepararse preferentemente por medio de dos etapas sintéticas en las que en primer lugar el ácido lipoico se hace reaccionar con un reactivo que puede activar el grupo ácido carboxílico, seguido de la formación de un enlace amida mediante la adición de carnosina.

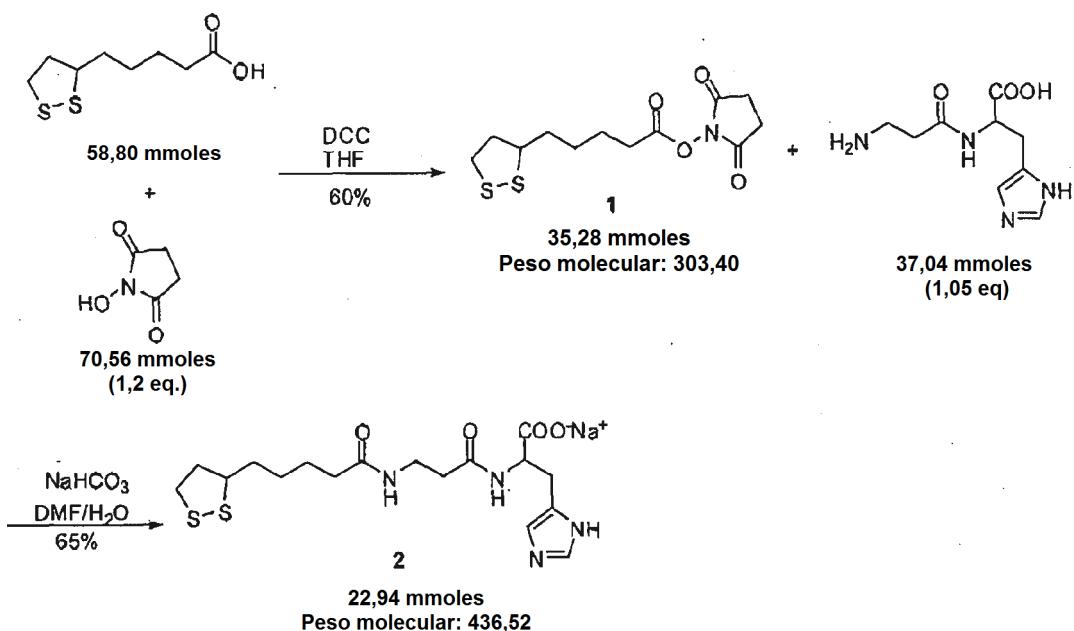
[0021] Dadas las diferentes características lipo-hidrófilas de las dos moléculas, la elección de condiciones de reacción (disolvente y agente acompañante) no es insignificante, y tampoco es la purificación del producto final. Muchas de las condiciones generalmente usadas para moléculas similares y reacciones similares no han conducido de hecho al producto requerido en el rendimiento y pureza deseados.

[0022] Preferentemente, el ácido lipoico se activa mediante tratamiento con N-hidroxisuccinimida para obtener los compuestos de fórmula (II)



que incluyen los dos posibles enantiómeros y mezclas de los mismos.

- 5 [0023] Los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (II) son aislables y son productos intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.
- 10 [0024] Los compuestos de fórmula (II) como se han descrito anteriormente pueden obtenerse haciendo reaccionar ácido lipoico con N-hidroxisuccinimida en presencia de una carbodiimida (por ejemplo, ciclohexilcarbodiimida, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotrlazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), cloruro de oxalilo, cloroformiato de isopropenilo (IPCF)) en un disolvente apróptico polar (por ejemplo, THF, DMF, éter dietílico, nitrometano, acetonitrilo, trietilamina). Mientras que la adición de la carbodiimida a la mezcla de reacción restante se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de 0-5 °C, la mezcla de reacción se calienta entonces a temperatura ambiente (20-25 °C) y se deja reaccionar durante un tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, 5-6 horas).
- 15 [0025] Los compuestos de fórmula (II) como se han descrito anteriormente pueden entonces hacerse reaccionar con carnosina para obtener los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente.
- 20 [0026] Preferentemente, la reacción entre los productos intermedios de fórmula (II) y la carnosina se lleva a cabo en mezclas de H<sub>2</sub>O/disolvente apróptico polar (por ejemplo, DMSO, DMF, acetonitrilo, nitrometano, THF) en presencia de una base (por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, piridina, lutidina). Preferentemente, el producto intermedio de fórmula (II), disuelto en un disolvente apróptico polar (por ejemplo, DMF), se añade lentamente al resto de la mezcla de reacción (en 0,5-1,5 horas) a una temperatura entre -5 y +5 °C; entonces, la mezcla de reacción se deja a la temperatura anterior durante un tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, 3-6 horas).
- 25 [0027] El producto obtenido al final del procedimiento, una vez que el disolvente se evapora, es un sólido y puede purificarse convenientemente por cristalización.
- 30 [0028] Los compuestos de fórmula (I), al final del procedimiento anteriormente descrito, se obtienen en forma de sales en las que el catión se corresponde con el de la base usada en la reacción de acoplamiento con carnosina.
- [0029] La presente invención puede entenderse mejor en vista de las siguientes realizaciones.
- 35 **Parte experimental**
- [0030] Lo siguiente describe un ejemplo de la síntesis de un compuesto de la invención en una mezcla racémica a partir de ácido lipoico y L-carnosina por medio de las etapas mostradas en el siguiente esquema:



### Síntesis del compuesto 1

- 5 [0031] Una disolución de ciclohexilcarbodiimida (1,2 g, 5,82 mmoles en 2 ml de THF) se añade lentamente a una disolución de R/S ácido lipoico (1 g, 4,85 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (674 mg, 5,82 mmoles) en 30 ml de THF a 4 °C. La disolución se calienta a temperatura ambiente (20-25 °C) y la agitación se mantiene durante 5,5 horas. El sólido se elimina por filtración y el disolvente orgánico se evapora para obtener un sólido amarillo que se purifica por cristalización (acetato de etilo: hexano - 1:1). Por tanto, el compuesto puro 1 se obtiene con un rendimiento del 57 %.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4-2,1 (m), 2,4-2,6 (m), 2,7 (t), 2,9 (as), 3,1-3,3 (m), 3,5-3,7 (m).

### Síntesis del compuesto 2

- 15 [0032] El compuesto 1 (450 mg, 1,48 mmoles) disuelto en DMF (3 ml) se añade en 1 hora a 0 °C a una disolución de L-carnosina (335 mg, 1,48 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (124 mg, 1,48 mmoles) en 6 ml de una mezcla 1:1 de H<sub>2</sub>O:DMSO. Después de 4 horas la reacción termina. Se eliminan la DMF y el H<sub>2</sub>O y el sólido obtenido se purifica por cristalización (acetona), para así obtener el compuesto 2 como una sal de sodio, pura por HPLC y con un rendimiento del 85 %.  
P.f. > 213 °C (dec)
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,4-2,0 (m), 2,1-2,5 (m), 2,9-3,2 (m), 3,3-3,6 (m), 4,5 (dd), 6,8 (s), 7,6 (d).  
RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD): δ 25,4, 28,6, 29,2, 34,5, 35,6, 35,7, 38,0, 40,0, 54,8, 56,2, 118,8, 132,3, 134,2, 171,4, 174,4, 176,4.  
ESI-EM: 437,45 (M+Na<sup>+</sup>); 459,45 (M-1+2N<sup>+</sup>).

### 25 Pruebas farmacológicas

- 30 [0033] Se encontró que la mezcla racémica del anteriormente mencionado (de aquí en adelante también identificado como el compuesto 2) podía invertir, de una manera estadísticamente significativa, la hiperalgesia inducida en la rata por ligadura laxa del nervio ciático llevada a cabo 14 días antes, incluso a una dosis de 10 mg/kg por vía oral. El efecto, que empezó 15 minutos después de la administración, siguió invariable hasta 45 minutos; para los mismos tiempos de observación, la misma mezcla racémica administrada a una dosis de 30 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral demostró una mayor eficacia. El efecto observado es mayor, aunque ligeramente, que el obtenido por tramadol 100 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral y pregabalina 200 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, en el mismo modelo experimental.

**EFFECTO DEL COMPUESTO 2 EN UN MODELO DE RATA DE MONONEUROPATÍA dx EVALUADO USANDO LA PRUEBA DE PRESIÓN DE LA PATA**

[0034]

5

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg por vía oral	PATA	PRESIÓN DE LA PATA (g)	
			ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO (15 min)
	CMC	izquierda	61,3 ± 3,7	60,8 ± 3,7
	CMC	derecha	24,8 ± 3,3	25,9 ± 3,1
Compuesto 2	10	i	61,9 ± 3,4	69,5 ± 4,4
Compuesto 2	10	d	25,2 ± 3,3	48,3 ± 3,5*
Compuesto 2	30	i	59,2 ± 3,8	81,6 ± 3,1*
Compuesto 2	30	d	24,8 ± 3,2	66,3 ± 3,3*
TRAMADOL	100	i	58,3 ± 3,1	72,3 ± 3,0^
TRAMADOL	100	d	25,7 ± 2,2	55,8 ± 2,5*
PREGABALINA	200	i	57,3 ± 3,5	70,4 ± 3,5
PREGABALINA	200	d	26,3 ± 3,0	58,2 ± 3,1*
Ratas por grupo; *P<0,01				

[0035] A la misma dosis de 10 y 30 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, la mezcla racémica en estudio también se encontró que era eficaz en invertir la reducción del umbral de dolor inducida por la inyección intra-articular de acetato de monoyoduro a una dosis de 2 mg en un volumen de 25 µl (modelo de osteoartritis). En este caso, el efecto es estadísticamente significativo hasta 45 minutos después de la administración a la menor dosis y hasta 60 minutos a tres veces la dosis.

10

**EFFECTO DEL COMPUESTO 2 SOBRE EL DOLOR INDUCIDO POR OSTEOARTRITIS EVALUADO EN LA RATA POR LA PRUEBA DE PRESIÓN DE LA PATA**

15

[0036]

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg p. o.	PRESIÓN DE LA PATA (g)		
		Antes de la prueba	15 min	30 min
	CMC	61,5 ± 3,0	58,3 ± 2,4	62,7 ± 3,7
	CMC	23,8 ± 2,7	21,5 ± 3,0	24,5 ± 3,0
Compuesto 2	10	24,5 ± 2,1	49,3 ± 2,5*	45,3 ± 3,9*
Compuesto 2	30	24,4 ± 2,5	59,1 ± 3,3*	54,7 ± 3,6*
Tratamiento intra-articular: yodoacetato de monosodio (MIA) 2 mg en un volumen de 25 ml se inyectó intra-articularmente en la rata anestesiada				
Cada valor representa la media de 4 ratas				
^P<0,05; *P<0,01 en comparación con ratas tratadas con MIA/CMC.				
Fernihough J. y col., Pain 112: 83-93 (2004).				

20

[0037] En el caso de hiperalgesia inducida por la administración del agente quimioterapéutico oxaliplatino inyectado durante 5 días a la semana a una dosis de 2,4 mg·kg<sup>-1</sup> i.p. durante 3 semanas, el perfil presentado por la mezcla racémica es muy similar al observado en el modelo de osteoartritis precedente, solo que la duración del efecto es más breve.

**EFFECTO DEL COMPUESTO 2 SOBRE EL DOLOR INDUCIDO POR OXALIPLATINO EN LA PRUEBA DE PRESIÓN DE LA PATA DE RATA DEL COMPUESTO 2 SOBRE HIPERALGESIA INDUCIDA POR OXALIPLATINO**

5 [0038]

		EVALUADO POR LA PRUEBA DE PRESIÓN DE LA PATA (g)					
TRATAMIENTO nº 1	TRATAMIENTO nº 1	DOSIS por vía oral mg/kg	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO				
			Antes de la prueba	15 min	30 min	45 min	60 min
SOLUCIÓN SALINA	CMC		60,6 ± 2,5	61,8 ± 3,4	58,4 ± 3,1	61,0 ± 3,0	57,9 ± 3,6
OXALIPLATINO	CMC		24,7 ± 33	23,4 ± 2,5	25,6 ± 3,7	24,8 ± 3,1	24,2 ± 2,7
OXALIPLATINO	COMPUESTO 2	10	23,8 ± 3,6	34,6 ± 3,1 <sup>^</sup>	36,7 ± 3,5 <sup>^</sup>	31,9 ± 3,5	26,9 ± 2,8
OXALIPLATINO	COMPUESTO 2	30	22,9 ± 3,5	43,6 ± 3,9*	48,9 ± 3,6*	41,6 ± 3,6*	31,7 ± 3,3

<sup>^</sup>P< 0,05 frente a ratas tratadas con oxaliplatino/CMC

10 [0039] La mezcla racémica en estudio, a una dosis de 30 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, no altera los parámetros de comportamiento del ratón, tales como: coordinación motora, movimiento espontáneo y actividad exploratoria como se evalúa usando las pruebas de la barra giratoria y la tabla agujereada. En particular, en el caso de la barra giratoria, el número de caídas de la barra giratoria disminuye progresivamente con caídas repetidas. Esto confirma que los efectos antihiperalgésicos observados no son debidos a un cambio en el comportamiento del animal.

**BARRA GIRATORIA**

15

[0040]

CAÍDAS en 30 s		Antes de la prueba	15 min	30 min	45 min
CMC		5,3 ± 0,5	3,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,1 ± 0,3
COMPUESTO 2 30 mg/kg <sup>-1</sup> por vía oral		5,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,8 ± 0,2
Cada valor representa la media de 10 ratones.					

**PRUEBA DE LA TABLA AGUJEREADA**

20

[0041]

	Nº de movimientos	Nº de inspecciones
CMC	31,5 ± 8,2	41,6 ± 8,9
COMPUESTO 2 30 mg/kg <sup>-1</sup> por vía oral	30,3 ± 7,7	37,8 ± 7,5
Cada valor representa la media de 10 ratones.		

25 [0042] En la prueba de la placa caliente (ratón - estímulo térmico agudo) la mezcla racémica también fue capaz de elevar el umbral de dolor de un modo dependiente de la dosis para el intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg·kg<sup>-1</sup> por vía oral, alcanzando un alto efecto analgésico.

**EFFECTO DEL COMPUESTO 2 SOBRE RATONES USANDO LA PRUEBA DE LA PLACA CALIENTE**

30

[0043]

Tratamiento	Nº de ratones	Antes de la prueba	15 min	30 min	45 min	60 min
CMC	5	16,0 ± 1,4	15,0 ± 1,3	14,9 ± 0,9	15,8 ± 1,4	15,0 ± 0,8
Por vía oral						
COMPUESTO 2 1 mg/kg por vía oral	7	15,7 ± 0,8	18,7 ± 2,7	25,1 ± 2,7*	14,0 ± 2,0	15,7 ± 2,6
COMPUESTO 2 10 mg/kg por vía oral	7	15,3 ± 0,9	25,9 ± 2,8*	22,3 ± 2,6*	19,3 ± 1,9*	17,4 ± 0,8
COMPUESTO 2 30 mg/kg por vía oral	5	15,7 ± 1,3	29,7 ± 2,8*	26,0 ± 2,7*	20,3 ± 2,9*	18,7 ± 2,1

<sup>^</sup>P< 0,05; \*P<0,01 frente al grupo de ratones tratado con CMC.

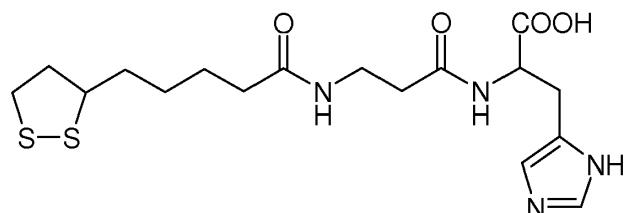
5 [0044] En la prueba de contracción (ratón - estímulo químico agudo) la reducción en el número de contracciones a la dosis de  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  por vía oral es tal como si fuera comparable a la obtenida con ibuprofeno a una dosis de  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  por vía oral. También se encontró que la dosis de  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  por vía oral era eficaz. En esta prueba, la analgesia inducida por la mezcla racémica a una dosis de  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  por vía oral no fue antagonizada por el antagonista opioide naloxona ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  i. p.), demostrándose así que el efecto observado no era similar a morfina.

EFECTO DEL COMPUESTO 2 EN RATONES USANDO LA PRUEBA DE CONTRACCIÓN ABDOMINAL (ÁCIDO ACÉTICO 0,6 %)			
TRATAMIENTO por vía oral	Nº de ratones	Dosis por vía oral mg kg <sup>-1</sup>	Nº de contracciones
CMC	8		$32,4 \pm 2,9$
COMPUESTO 2	8	1	$28,5 \pm 2,8$
COMPUESTO 2	8	10	$21,8 \pm 3,1^*$
COMPUESTO 2	8	30	$12,7 \pm 2,6^*$
IBUPROFENO	8	30	$20,3 \pm 2,2^*$
IBUPROFENO	8	100	$13,5 \pm 2,0^*$
NALOXONA 1 + EDR 08-2111 30	8		$13,6 \pm 3,0^*$

Compuesto-2 e IBUPROFENO se administraron por vía oral 30 min antes de la prueba.  $^*P < 0,01$  frente al grupo tratado con vehículo.  
Naloxona 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  i.p. 15 min antes del compuesto 2

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



(I)

5

que pretenden incluir todos los posibles isómeros ópticos tales como enantiómeros y/o diaestereoisómeros, mezclas de los mismos, tanto como racematos como en diversas relaciones, y sales inorgánicas u orgánicas.

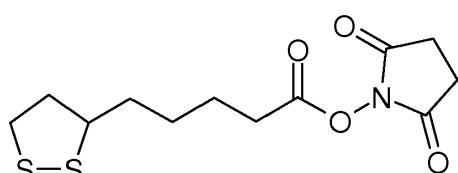
10 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

3. Compuestos para su uso según la reivindicación 2 como analgésicos.

4. Compuestos de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 3 en el tratamiento de dolor neuropático.

15 5. Composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y al menos otro componente farmacéuticamente aceptable.

20 6. Compuestos de fórmula (II)



(II)

que pretenden incluir los dos posibles enantiómeros y mezclas de los mismos.

25 7. Uso de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 6 como producto intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 a partir de ácido lipoico y carnosina.

30 9. Procedimiento según la reivindicación 8 en el que se usa un producto intermedio de fórmula (II) según la reivindicación 6.