

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 534**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11812616 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2599487**

54 Título: **Agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor neuropático**

30 Prioridad:

30.07.2010 JP 2010171384

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

26.05.2015

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo, 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**IZUMIMOTO, NAOKI y
MOCHIZUKI, HIDENORI**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 536 534 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

Agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor neuropático

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático.

10 **TÉCNICA ANTERIOR**

El dolor neuropático (también denominado dolor neurogénico) significa un dolor que es causado por un trastorno o una enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial periférico o central y que resulta de una lesión directa, compresión, o similares, en el tejido nervioso sin ningún estímulo dañino para un nociceptor.

15 Como fármaco terapéutico para el dolor neuropático, se han utilizado anticonvulsivos, antidepresivos y agentes ansiolíticos, así como antiepilépticos, incluyendo la pregabalina y la gabapentina, que son ligandos $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio (documento que no es de patente 1). Entre éstos, la pregabalina es un fármaco terapéutico estándar mundial para el dolor neuropático, pero se ha sabido que la administración de pregabalina causa con frecuencia efectos secundarios, tales como mareos, somnolencia, ataxia, debilidad y similares, que se cree que se basan en los efectos inhibidores sobre el sistema nervioso central (documento que no es de patente 2).

25 A efectos de reducir la dosis de pregabalina o gabapentina, se ha estudiado la utilización combinada de estos ligandos $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio con varios fármacos en los últimos años, y se ha descrito que se puede obtener un efecto analgésico sinérgico mediante la utilización combinada, por ejemplo, de un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 sildenafil, tadalafil o vardenafil (documento de patente 1) o con otros fármacos (documentos de patente 2 a 10 y documentos que no son de patente 8 a 12), o mediante la utilización combinada de gabapentina con un analgésico no opioide acetaminofeno (documento que no es de patente 3) o nitro-paracetamol (documento que no es de patente 4), o con un analgésico opioide oxicodona (documento que no es de patente 5) o morfina (documento que no es de patente 13), o con un derivado de la vitamina B1 benfotiamina (documento que no es de patente 6) o la vitamina B12 cianocobalamina (documento que no es de patente 6). Además, también se ha descrito que se puede obtener un efecto analgésico sinérgico mediante la utilización combinada de 3 fármacos, gabapentina, donepezil (inhibidor de la colinesterasa) y duloxetina (inhibidor de recaptación de serotonina y noradrenalina) (documento que no es de patente 7).

35 **DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR****DOCUMENTOS DE PATENTE**

Documento de patente 1: WO 04/016259
 40 Documento de patente 2: WO 10/025931
 Documento de patente 3: WO 09/021058
 Documento de patente 4: WO 08/079727
 Documento de patente 5: WO 08/079720
 Documento de patente 6: WO 07/090661
 45 Documento de patente 7: WO 05/102390
 Documento de patente 8: WO 05/025675
 Documento de patente 9: WO 01/024792
 Documento de patente 10: WO 01/013904
 Documento de patente 11: WO 10/050577

50 **DOCUMENTOS QUE NO SON DE PATENTE**

Documento que no es de patente 1: Dooley y otros, Trends Pharmacol Sci, 2007, volumen 28, pág. 75
 Documento que no es de patente 2: Zaccara y otros, Seizure, 2008, volumen 17, pág. 405
 55 Documento que no es de patente 3: Hama y otros, Neuropharmacology, 2010, volumen 58, pág. 758
 Documento que no es de patente 4: Curros-Criado y otros, Br J Pharmacol, 2009, volumen 158, pág. 601
 Documento que no es de patente 5: Hanna y otros, Eur J Pain, 2008, volumen 12, pág. 804
 Documento que no es de patente 6: Mixcoatl-Zecuatl y otros, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2008, volumen 30, pág. 431
 60 Documento que no es de patente 7: Hayashida y otros, Eur J Pharmacol, 2008, volumen 598, pág. 21
 Documento que no es de patente 8: Tomic y otros, Eur J Pharmacol, 2010, volumen 628, pág. 75
 Documento que no es de patente 9: Park y otros, J Korean Med Sci, 2008, volumen 23, pág. 678
 Documento que no es de patente 10: Imai y otros, Eur J Pharmacol, 2008, volumen 588, pág. 244
 Documento que no es de patente 11: Codd y otros, Pain, 2008, volumen 134, pág. 254
 65 Documento que no es de patente 12: Hayashida y otros, Anesthesiology, 2007, volumen 106, pág. 1213
 Documento que no es de patente 13: De la O-Arciniega y otros, Pharmacol Biochem Behav, 2009, volumen 92, pág. 457

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

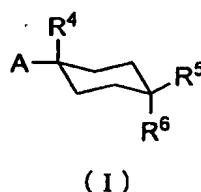
Sin embargo, en la terapia de combinacion con un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, dado que dicha terapia está diseñada para reducir los efectos secundarios del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio *per se*, existen actualmente casos en los que no se muestra un efecto analgésico de manera suficiente debido a la dosis reducida del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, y casos en los que aparecen nuevos efectos secundarios debido a la mayor dosis del fármaco utilizado en combinacion con aquel. Por ejemplo, en la utilizacion combinada de gabapentina y morfina, se ha descrito que se produce un deterioro en la coordinacion motora a una dosis suficiente para obtener el efecto analgésico sinérgico (documento que no es de patente 13). Por lo tanto, se ha pensado que, incluso en el caso de la utilizar cualquier otro fármaco en combinacion con aquel, es difícil evitar la aparicion de efectos secundarios en el sistema nervioso central, a la vez que se obtiene el efecto analgésico sinérgico.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invencion es dar a conocer un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático, mediante el cual se obtiene un efecto analgésico mejorado de forma sinérgica a una dosis a la que un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio no produce ningún efecto secundario, y que el agente no produce ningún efecto secundario nuevo en el sistema nervioso central.

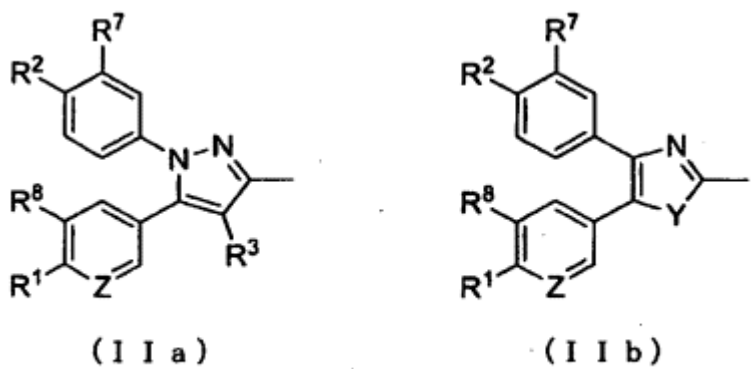
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Los presentes inventores han estudiado de manera intensa a efectos de resolver los problemas descritos anteriormente y han descubierto que, cuando se utiliza un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en combinacion con un derivado de ciclohexano que muestra un efecto analgésico excelente contra el dolor neuropático, el efecto analgésico contra el dolor neuropático se mejora de manera sinérgica sin exacerbar los efectos secundarios del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en el sistema nervioso central.

Es decir, la presente invencion da a conocer un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático, comprendiendo dicho agente como ingredientes eficaces un derivado de ciclohexano representado por la siguiente fórmula (I):



[en el que A es un sustituyente representado por las fórmulas (IIa) o (IIb):



R^1 y R^2 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ; R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R^5 y R^6 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxilo o un grupo alquil C_2-C_5 -carbonilo, o, de manera opcional, forman juntos un grupo oxo; R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y Z es un átomo de ntrgeno o un grupo metino. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio.

En el derivado de ciclohexano descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferente que R^1 y R^2 sean cada uno, de manera independiente un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi; que R^3 sea un átomo de hidrógeno; R^4 sea un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; y R^5 y R^6 sean cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi (o R^5 y R^6 , de manera opcional, pueden formar juntos un grupo oxo).

El ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio mencionado anteriormente es, de manera preferente pregabalina o gabapentina, de manera más preferente pregabalina.

EFFECTOS DE LA INVENCION

El agente terapéutico o agente profiláctico para el dolor neuropático de la presente invención pueden, a la vez que se reduce la dosis del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, incrementar de manera sinérgica el efecto analgésico que tiene el ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, y reducir de manera drástica la aparición de los efectos secundarios en el sistema nervioso central.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el efecto de la utilización combinada del compuesto 3 y pregabalina en el modelo de ratón Seltzer (cambios en 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la administración oral).

La figura 2-A muestra el efecto de la utilización combinada del compuesto 3 y pregabalina en el modelo de ratón Seltzer (1 hora después de la administración oral).

La figura 2-B muestra el efecto de la utilización combinada del compuesto 3 y pregabalina en el modelo de ratón Seltzer (2 horas después de la administración oral).

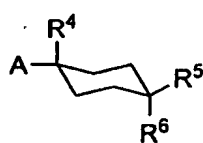
La figura 3 muestra el efecto de la utilización combinada del compuesto 3 y pregabalina en la prueba de correr en rueda de ratón (de 0,5 a 1,5 horas después de la administración oral).

La figura 4 muestra el efecto de la administración de pregabalina sola en el modelo de ratón Seltzer (1 hora después de la administración oral).

La figura 5 muestra el efecto de la administración de pregabalina sola en la prueba de correr en rueda de ratón (de 0,5 a 1,5 horas después de la administración oral).

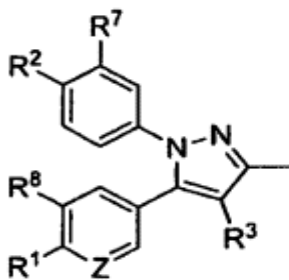
MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

El agente terapéutico o el agente profiláctico para el dolor neuropático de la presente invención se caracteriza por comprender como ingredientes eficaces un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio

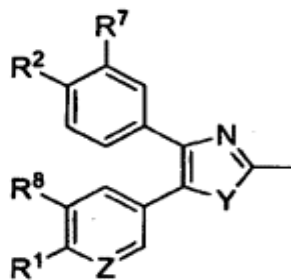


(I)

[en el que A es un sustituyente representado por las fórmulas (IIa) o (IIb):



(I I a)



(I I b) ;

R^1 y R^2 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ; R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 es un

átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo; R^5 y R^6 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxilo o un grupo alquil C_2-C_5 -carbonilo, o, R^5 y R^6 , de manera opcional, pueden formar juntos un grupo oxo; R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino.

El término "grupo alquilo C_1-C_4 " significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *sec*-butilo y un grupo *terc*-butilo.

El término "grupo alcoxi C_1-C_4 " significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo *sec*-butoxi y un grupo *terc*-butoxi.

El término "grupo haloalquilo C_1-C_3 " significa un grupo alquilo lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en el que una parte o todos los átomos de hidrógeno en el grupo están sustituidos por un átomo o átomos de halógeno (el átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo monoclórometilo, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo y un grupo pentafluoroetilo.

Entre los ejemplos del "grupo alquil C_2-C_5 -carbonilo" se incluyen un grupo acetiloxi, un grupo etanoiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo isopropanoiloxi, un grupo butanoiloxi, un grupo isobutanoiloxi y un grupo pivaloiloxi.

En la fórmula (I), A es, de manera preferente la fórmula (IIa); Y es, de manera preferente un átomo de oxígeno; y Z es, de manera preferente un grupo metino.

R^1 es, de manera preferente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi o un grupo isopropiloxi, de manera más preferente, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y, de manera aún más preferente, un grupo metilo.

R^2 es, de manera preferente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi o un grupo isopropiloxi, y, de manera más preferente, un grupo metoxi.

R^3 es, de manera preferente un átomo de hidrógeno; y R^4 es de manera preferente un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo, y, de manera más preferente un grupo hidroxilo.

R^5 es, de manera preferente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, de manera más preferente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y, de manera aún más preferente, un grupo hidroxilo.

R^6 es, de manera preferente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butanoiloxi o un grupo isobutanoiloxi, de manera más preferente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y, de manera aún más preferente, un átomo de hidrógeno. R^5 y R^6 , de manera opcional, pueden formar juntos un grupo oxo.

R^7 y R^8 son cada uno de manera preferente un átomo de hidrógeno.

Entre los derivados de ciclohexano representados por la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (en lo sucesivo denominado como compuesto (I)), los ejemplos específicos preferentes se muestran en la tabla 1, pero la presente invención no está limitada por éstos.

[Tabla 1-1]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

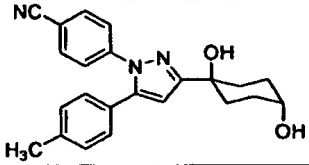
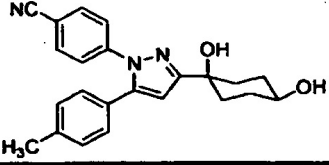
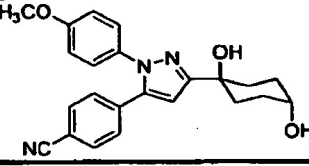
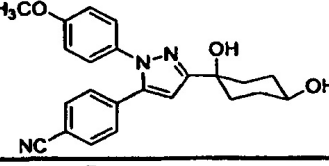
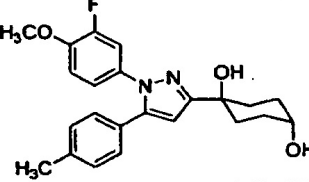
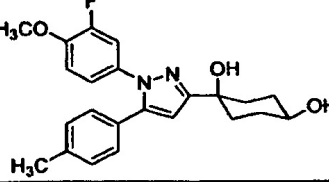
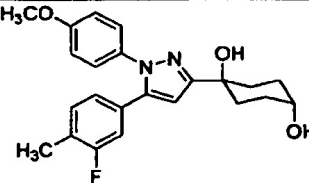
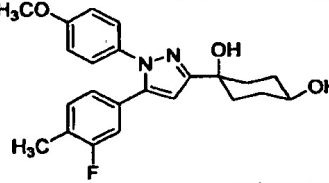
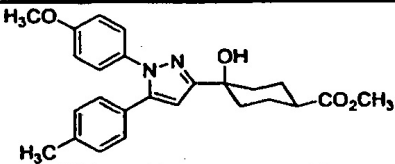
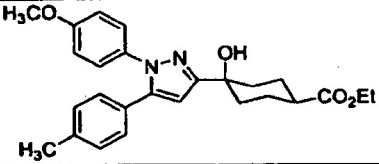
[Tabla 1-2]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

[Tabla 1-3]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[Tabla 1-4]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

[Tabla 1-5]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

El compuesto (I) incluye todos los enantiómeros y mezclas de los mismos en los casos en los que el compuesto (I) tiene un carbono o carbonos asimétricos.

El compuesto (I) incluye todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos en los casos en los que el compuesto (I) tiene un estereoisómero o estereoisómeros.

Entre los ejemplos del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio a utilizar en combinación con el compuesto (I) en la presente invención se incluyen la pregabalina (ácido S-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico o ácido (S)-3-(aminometil)-5-(metilhexanoico)) y la gabapentina (ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético o ácido 2-[1-(aminometil)ciclohexano]acético), y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Es preferente la pregabalina o la gabapentina, y la pregabalina es más preferente.

Entre los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico y sal de ácido bromhídrico; sales de ácidos orgánicos, tales como sal de ácido oxálico, sal de ácido malónico, sal de ácido cítrico, sal de ácido fumárico, sal de ácido láctico, sal de ácido málico, sal de ácido succínico, sal de ácido tartárico, sal de ácido acético, sal del ácido trifluoroacético, sal de ácido maleico, sal de ácido glucónico, sal de ácido benzoico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido *p*-toluenosulfónico y sal de ácido cinámico; sales de bases inorgánicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio; y sales de bases orgánicas, tales como sal de metilamina, sal de dietilamina, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridinio, sal de trietanolamina, sal de etilendiamina y sal de guanidina. Además, el compuesto (I) puede formar un hidrato o un solvato, y los polimorfos cristalinos también están incluidos en el mismo.

El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, según un procedimiento como el descrito en un documento publicado (WO 10/050577).

- 5 El ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio se puede sintetizar, por ejemplo, según un procedimiento como el descrito en un documento publicado (JP 51-88940 A, JP 7-508288 A o JP 2004-536873 A).

10 Un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático que comprende como ingredientes eficaces el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio también muestra un efecto analgésico excelente cuando se administra a un mamífero que no sea humano. Entre los ejemplos del mamífero que no es humano se incluyen

Entre los ejemplos del "dolor neuropático" se incluyen dolor por cáncer, dolor herpético, neuralgia postherpética, neuralgia relacionada con el SIDA, neuralgia trigeminal y dolor neuropático diabético.

15 En cuanto a un modo de administración de un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático que comprende como ingredientes eficaces el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, se pueden administrar una mezcla de ambos ingredientes, es decir, un fármaco combinación de ambos por vía oral o parenteral en su propio estado o después de combinarla adicionalmente con un portador que es aceptable como producto

20 farmacéutico. De manera alternativa, el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio se pueden preparar de forma individual como fármacos únicos, no como un fármaco combinación, y, a continuación, éstos se pueden administrar al mismo tiempo tal como están o después de combinar adicionalmente cada uno de ellos con un portador que es aceptable como producto farmacéutico. Además, los fármacos únicos individuales también se pueden administrar, de manera que uno de los fármacos únicos se administra después del otro en un intervalo

25 apropiado. En estos casos, las formas de dosificación y las vías de administración de los fármacos únicos individuales no es necesario que sean iguales, y pueden ser diferentes entre sí. El "intervalo apropiado" tal como se mencionó anteriormente puede confirmarse clínicamente o mediante experimentos con animales.

30 Entre los ejemplos de la forma de dosificación en los casos en que el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio se administran por vía oral como fármacos únicos individuales o como un fármaco combinación se incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos con película), pastillas, gránulos, polvos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones y suspensiones; y entre los ejemplos de la forma de dosificación en los casos en que se administran por vía parenteral se incluyen

35 soluciones para inyección, agentes de impregnación, gotas y supositorios. Además, también es eficaz combinar el ingrediente o ingredientes eficaces con una base apropiada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico y ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, un éster de ácido graso de poliglicerol o similares) para formar una formulación o formulaciones de liberación controlada.

40 La preparación de los fármacos únicos o un fármaco combinación del compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en la forma de dosificación mencionada anteriormente puede llevarse a cabo según un procedimiento de producción conocido que se utiliza habitualmente en el sector de la formulación de productos farmacéuticos. En este caso, los fármacos se pueden producir de manera que contienen en el mismo, según sea necesario, un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un edulcorante, un surfactante, un agente de suspensión, un

45 emulsionante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el sector de la formulación de productos farmacéuticos.

Los fármacos solos o un fármaco combinación del compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio se pueden preparar en forma de comprimidos de manera que contienen en los mismos un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y/o similares; o en forma de pastillas o gránulos de manera que contienen en los mismos

50 un excipiente, un aglutinante, un disgregante y/o similares. Además, los fármacos solos o el fármaco combinación se pueden preparar en forma de polvos o cápsulas de manera que contienen en los mismos un excipiente y/o similar; en forma de jarabes de manera que contienen en los mismos un edulcorante y/o similar; o en forma de emulsiones o suspensiones de manera que contienen en los mismos un surfactante, un agente de suspensión, un emulsionante y/o similares.

55 Entre los ejemplos del excipiente mencionado anteriormente se incluyen lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, gliciriza en polvo, manitol, bicarbonato sódico, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

60 Entre los ejemplos del aglutinante mencionado anteriormente se incluyen una solución de pasta de almidón, una solución de goma arábiga, una solución de gelatina, una solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato de sodio y glicerina.

Entre los ejemplos del disgregante mencionado anteriormente se incluyen almidón y carbonato de calcio.

65 Entre los ejemplos del lubricante mencionado anteriormente se incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

Entre los ejemplos del edulcorante mencionado anteriormente se incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

- 5 Entre los ejemplos del surfactante mencionado anteriormente se incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán y polioxil 40 estearato.

Entre los ejemplos del agente de suspensión mencionado anteriormente se incluyen goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y bentonita.

- 10 Entre los ejemplos del emulsionante mencionado anteriormente se incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

- 15 Además, en la preparación de fármacos únicos o un fármaco combinación del compuesto (I) y un ligando $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio en la forma de dosificación mencionada anteriormente, se pueden añadir en los mismos un colorante, un conservante, un agente aromático, un corrector, un estabilizador, un espesante y/o similares, que se utilizan habitualmente en el sector de la formulación de productos farmacéuticos.

- 20 La dosis diaria de la formulación que comprende un ligando $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio varía dependiendo del estado y el peso corporal del paciente, el tipo de inhibidor, la vía de administración y/o similares. Por ejemplo, en los casos en que se administra gabapentina por vía oral, es preferente que la administración se lleve a cabo en una cantidad de 10 a 3.600 mg por adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg), una vez o hasta tres veces de forma dividida; y en los casos en que se administra pregabalina por vía oral, es preferente que la administración se lleve a cabo en una cantidad de 5 a 600 mg por adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg), una vez o hasta tres veces de forma dividida. Con respecto a la dosis diaria de la formulación que comprende el compuesto (I), por ejemplo, en los casos en que la formulación se administra por vía oral, es preferente que la administración se lleve a cabo en una cantidad de 1 a 1.000 mg por adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg), una vez o hasta tres veces de forma dividida; y, en los casos en que se administra la formulación por vía parenteral, es preferente que, si la formulación es una solución para inyección, la administración se lleve a cabo en una cantidad de 0,01 a 100 mg por 30 1 kg de peso corporal mediante inyección intravenosa.

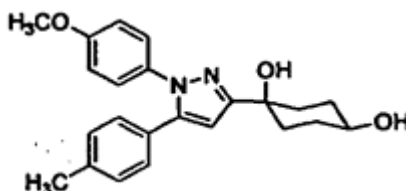
EJEMPLOS

- 35 La presente invención se describirá a continuación de manera más concreta mediante un ejemplo de la misma. Sin embargo, la presente invención no se limita al siguiente ejemplo.

(Ejemplo 1) Efecto combinado del compuesto (I) y el ligando $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio en el modelo de ratón con dolor neuropático

- 40 Para la evaluación, se utilizaron 7 u 8 ratones ICR macho de 5 semanas para un grupo experimental. Los modelos de ratón con dolor neuropático se prepararon según el método de Seltzer (Seltzer y otros, Pain, 1990, volumen 43, pág. 205; Malmberg y otros, Pain, 1998, volumen 76, pág. 215). Es decir, se expuso el nervio ciático en la región femoral de la pata posterior derecha de cada ratón bajo anestesia, y el nervio ciático se ligó fuertemente por triplicado con sutura de seda de 8-0 (NATSUME SEISAKUSHO) bajo el microscopio, de manera que sólo la mitad del grosor del nervio estaba atrapado en la ligadura.

Como compuesto de prueba, se seleccionó el 1-(1-(4-metoxifenil)-5-(p-tolil)-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-*cis*-1,4-diol (en lo sucesivo denominado como compuesto 3), que se representó mediante la siguiente fórmula y estaba incluido en el compuesto (I).



- 60 Como ligando $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio, se seleccionó la pregabalina.

- Los modelos de ratón con dolor neuropático se dividieron en 4 grupos; un grupo tratado con vehículo (vehículo en la figura 1 y la figura 2), un grupo tratado con 3 mg/kg de pregabalina sola (pregabalina en la figura 1 y la figura 2), un grupo tratado con 0,3 mg/kg del compuesto 3 solo (compuesto 3 en la figura 1 y la figura 2), y un grupo tratados concomitantemente con 3 mg/kg de pregabalina y 0,3 mg/kg del compuesto 3 (pregabalina + compuesto 3 en la figura 1 y la figura 2).

Siete días después de la ligadura del nervio ciático descrita anteriormente, utilizando metilcelulosa al 0,5% como vehículo, los ratones de cada grupo recibieron la administración de vehículo, la administración de una suspensión de pregabalina (3 mg/kg) sola, la administración de una suspensión del compuesto 3 (0,3 mg/kg) solo, o la administración (administración combinada) de una suspensión mixta de pregabalina y el compuesto 3 (3 mg/kg y 0,3 mg/kg, respectivamente).

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo "prueba de von Frey") se llevó a cabo de la siguiente manera. Se acondicionaron modelos de ratón con dolor neuropático durante, como mínimo, 1 hora en una jaula acrílica para la medición (NATSUME SEISAKUSHO) colocada en una red de alambre. A continuación, utilizando un filamento (North Coast Medical, Inc.) que ejercía una presión de 0,16 g, se sometieron los ratones a un estímulo táctil mecánico mediante la aplicación del filamento a la superficie plantar de ambas patas traseras 3 veces, cada una durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. Se puntuó la respuesta de retirada observada durante cada estímulo táctil mecánico (0, no hay respuesta; 1, mostraron una respuesta de retirada lenta y/o ligera en respuesta a la estimulación; 2, mostraron una respuesta de retirada rápida sin encogimiento (agitación de las patas de forma rápida y continua) ni lamiéndose (lamiendo las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostraron una respuesta de retirada rápida con encogimiento y/o lametones), y la suma de las puntuaciones obtenidas en las pruebas por triplicado se utiliza como una puntuación total.

Siete días después de la ligadura del nervio ciático, se llevó a cabo la prueba de von Frey antes de la administración del compuesto de prueba, 1 hora después de la administración, 2 horas después de la administración, y 3 horas después de la administración. El cambio en las puntuaciones totales desde antes hasta después de la administración del compuesto de prueba (en lo sucesivo "puntuación de la prueba ΔV_F ") se calculó restando la puntuación total obtenida en cada punto de tiempo después de la administración del compuesto de prueba de la puntuación total obtenida antes de la administración del compuesto de prueba, que se utilizó como indicador del efecto analgésico.

Se calculó un valor total teórico, que era la puntuación teórica de la prueba ΔV_F suponiendo que la utilización combinada del compuesto 3 y la pregabalina no mostraba más que un efecto analgésico aditivo, en base a las puntuaciones de las pruebas ΔV_F obtenidas cuando el compuesto 3 o la pregabalina se administraban solos. Es decir, las puntuaciones individuales de las pruebas ΔV_F de los ratones en el grupo tratado con pregabalina sola y los ratones en el grupo tratado con compuesto 3 solo se clasificaron en orden ascendente, respectivamente, y se añadieron las puntuaciones de la prueba ΔV_F de los dos grupos en el mismo rango, obteniendo de este modo un valor total teórico.

Los resultados de la evaluación se muestran en la figura 1, la figura 2-A y la figura 2-B. En las figuras, el eje vertical muestra la puntuación de la prueba ΔV_F de la prueba de von Frey, y una puntuación más elevada indica un efecto analgésico más fuerte. El eje horizontal de la figura 1 muestra el tiempo después de la administración del compuesto de prueba, y el de la figura 2 muestra cómo se trató a cada grupo.

La comparación estadística entre el grupo tratado con vehículo y los grupos tratados con fármacos en cada punto de tiempo se llevó a cabo utilizando la prueba de Dunnett, ya que se encontró mediante un ANOVA de dos vías (con un nivel de significación de menos del 5%) que las interacciones entre el grupo y el tiempo eran significativas. El símbolo # en las figuras indica una diferencia significativa (### $p < 0,001$) del grupo tratado con el vehículo. La comparación estadística entre el grupo tratado concomitantemente con 3 mg/kg de pregabalina y 0,3 mg/kg del compuesto 3 (pregabalina + compuesto 3 en la figura 2) y el valor teórico total se llevó a cabo utilizando la prueba t de Student, ya que se encontró mediante una prueba F (con un nivel de significación de menos del 5%) que las varianzas eran iguales. El símbolo * en las figuras indica una diferencia significativa (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) del valor teórico total.

En el grupo tratado con 3 mg/kg de pregabalina sola (pregabalina en la figura 1 y la figura 2), no se observó un efecto analgésico en ninguno de los puntos de tiempo de 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la administración. También en el grupo tratado con 0,3 mg/kg de compuesto 3 solo (compuesto 3 en la figura 1 y la figura 2), no se observó un efecto analgésico en ninguno de los puntos de tiempo de 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la administración.

Por otro lado, en el grupo de tratamiento concomitante (pregabalina + compuesto 3 en la figura 1 y la figura 2), se observó un fuerte efecto analgésico 1 hora y 2 horas después de la administración con una significación estadística cuando se comparó con el grupo de tratamiento con vehículo (vehículo en la figura 1 y la figura 2). Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el valor teórico total (valor teórico total en la figura 2) y el grupo de tratamiento concomitante (pregabalina + compuesto 3 en la figura 2) en los puntos de tiempo de 1 hora y 2 horas después de la administración. Estos resultados indican claramente que el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio mejoran de manera sinérgica sus efectos analgésicos individuales cuando se utilizan combinados.

(Ejemplo 2) Efecto combinado del compuesto (I) y el ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en la prueba de correr en

rueda de ratón:

Para la evaluación, se utilizaron 8 ratones macho ddY de 5 semanas de vida para un grupo experimental. El compuesto de prueba, la agrupación de los ratones, el vehículo utilizado y el procedimiento de administración fueron los mismos que en el ejemplo 1.

Los ratones se colocaron en un aparato con rueda para correr (NATSUME SEISAKUSHO) 0,5 horas después de la administración del compuesto de prueba y se contó el número de vueltas de la rueda durante un período de 1 hora inmediatamente después para evaluar el efecto inhibidor motor.

Los resultados de la evaluación se muestran en la figura 3. El eje vertical muestra el número de vueltas en la prueba de correr en rueda. Un valor más elevado indica que los ratones son más activos físicamente. El eje horizontal muestra cómo se trató cada grupo.

La comparación estadística entre el grupo de tratamiento con vehículo (vehículo en la figura 3) y los grupos de tratamiento con fármacos se llevó a cabo utilizando la prueba t de Student, ya que se encontró mediante una prueba F que las varianzas eran iguales (con un nivel de significación de menos del 5%).

No se encontró un efecto inhibidor motor estadísticamente significativo en el grupo tratado con 3 mg/kg de pregabalina sola (pregabalina en la figura 3) y en el grupo tratado con 0,3 mg/kg de compuesto 3 solo (compuesto 3 en la figura 3). Además, no se encontró tampoco un efecto inhibidor motor estadísticamente significativo en el grupo tratado concomitantemente con 3 mg/kg de pregabalina y 0,3 mg/kg del compuesto 3 (pregabalina + compuesto 3 en la figura 3). Estos resultados indican claramente que el sistema nervioso central no se ve afectado de manera negativa por la utilización combinada del compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, cada uno en una dosis que no afecta de manera adversa al sistema nervioso central.

(Ejemplo comparativo 1) Efecto del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en modelos de ratón con dolor neuropático:

De la misma manera que en el ejemplo 1, se evaluaron los efectos de la administración oral de 1, 3, 10 y 30 mg/kg de pregabalina sola 1 hora después de la administración en modelos de ratón con dolor neuropático.

Los resultados de la evaluación se muestran en la figura 4. La comparación estadística entre el grupo tratado con vehículo (vehículo en la figura 4) y los grupos tratados con pregabalina (pregabalina 1 mg/kg, pregabalina 3 mg/kg, pregabalina 10 mg/kg y pregabalina 30 mg/kg en figura 4) se llevó a cabo utilizando la prueba de Williams (una vía), ya que se encontró mediante la prueba de Bartlett que las varianzas eran iguales (con un nivel de significación de menos del 5%). El símbolo * en la figura indica una diferencia significativa (* $p < 0,025$) del grupo tratado con vehículo.

No se observó efecto analgésico cuando se administraron por vía oral 1 ó 3 mg/kg de pregabalina sola. Por otro lado, se observó un efecto analgésico estadísticamente significativo cuando se administraron por vía oral 10 ó 30 mg/kg de pregabalina sola. Además, se pensó que el efecto analgésico de 30 mg/kg de pregabalina era aproximadamente del mismo nivel que el de la administración combinada de 3 mg/kg de pregabalina y 0,3 mg/kg del compuesto 3.

(Ejemplo comparativo 2) Efecto del ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio en la prueba de correr en rueda de ratón:

De la misma manera que en el ejemplo 2, se evaluaron los efectos inhibidores motor de la administración oral de 30 y 100 mg/kg de pregabalina.

Los resultados de la evaluación se muestran en la figura 5. La comparación estadística entre el grupo tratado con vehículo (vehículo en la figura 5) y los grupos tratados con 30 y 100 mg/kg de pregabalina (pregabalina 30 mg/kg y pregabalina 100 mg/kg en la figura 5, respectivamente) se llevó a cabo utilizando la prueba de Williams (una vía), ya que se encontró mediante la prueba de Bartlett que las varianzas eran iguales (con un nivel de significación de menos del 5%). El símbolo * en la figura indica una diferencia significativa (* $p < 0,025$) del grupo tratado con vehículo.

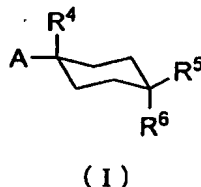
La administración oral de 30 ó 100 mg/kg de pregabalina sola redujo de manera estadísticamente significativa el número de vueltas, confirmando de este modo un efecto inhibidor motor.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención es un agente que comprende como ingredientes eficaces el compuesto (I) y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, y se puede utilizar como producto farmacéutico, en especial como un agente terapéutico o un agente profiláctico para el dolor neuropático.

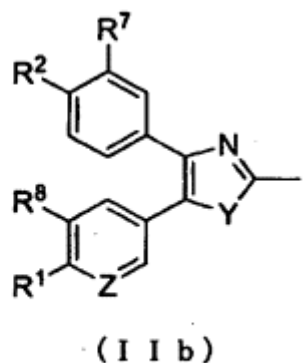
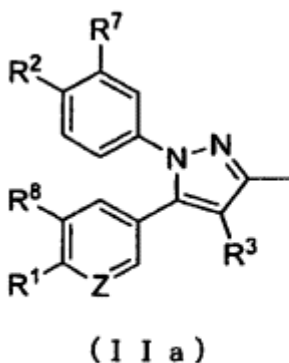
REIVINDICACIONES

1. Agente a utilizar en el tratamiento y la profilaxis del dolor neuropático, comprendiendo dicho agente como ingredientes eficaces un derivado de ciclohexano representado por la fórmula (I) siguiente:



[en el que

A es un sustituyente representado por las fórmulas (IIa) o (IIb):



R^1 y R^2 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 es un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo;

R^5 y R^6 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo haloalquilo C_1-C_3 , un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxilo o un grupo alquil C_2-C_5 -carbonilo, o, de manera opcional, forman juntos un grupo oxo;

R^7 y R^8 son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio

2. Agente a utilizar según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente un grupo trifluorometilo, un grupo metilo o un grupo metoxi.

3. Agente a utilizar según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno.

4. Agente a utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^4 es un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxilo.

5. Agente a utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^5 y R^6 son cada uno, de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo o un grupo acetiloxi, o, de manera opcional, forman juntos un grupo oxo.

6. Agente a utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho ligando $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio es pregabalina o gabapentina.

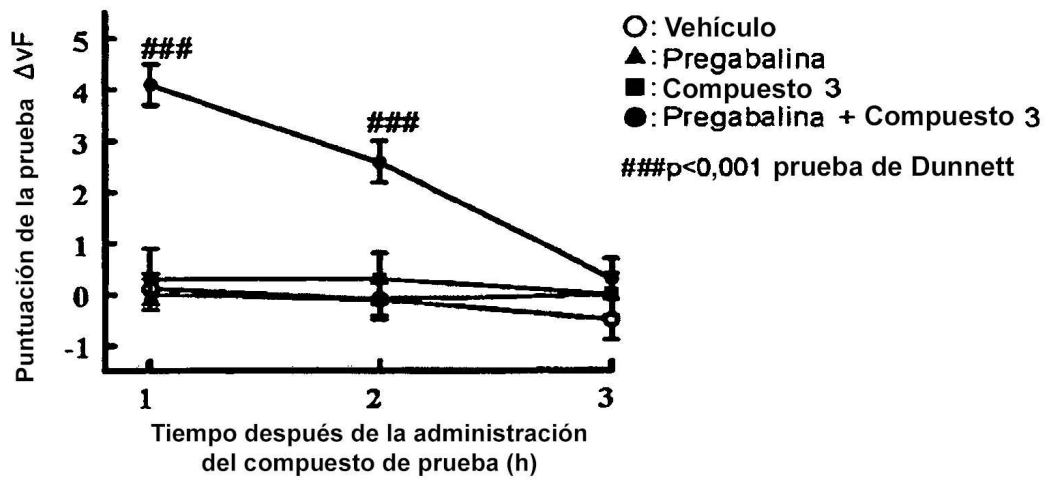


Fig.1

1 hora después de la administración del compuesto de prueba

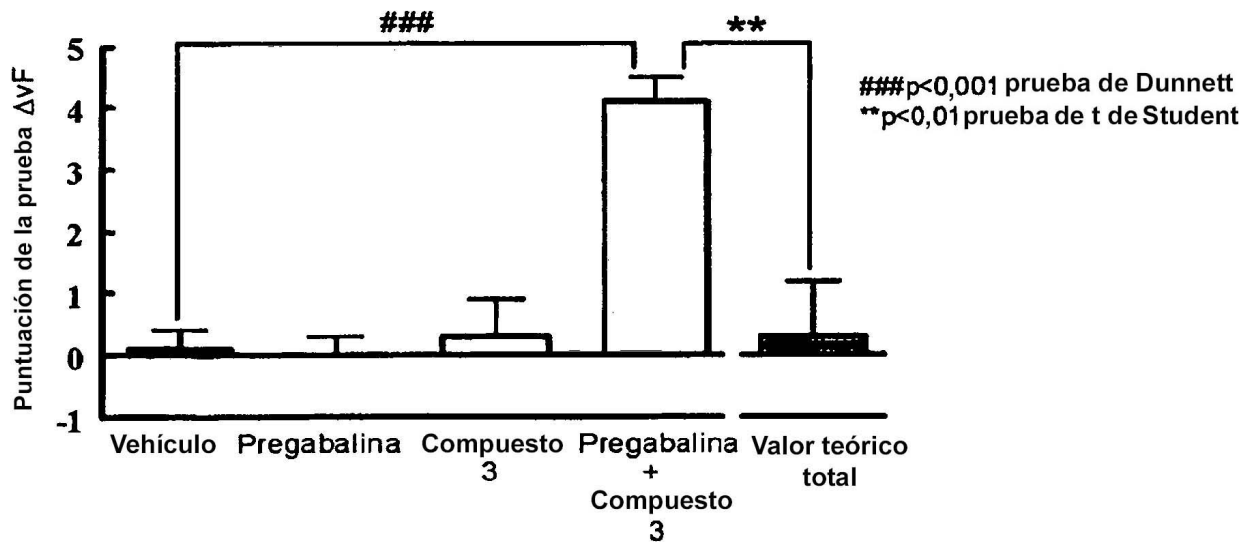


Fig.2-A