

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 250**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2008 PCT/EP2008/065081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09062883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2008 E 08850378 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2207776**

54 Título: **Fármaco activo contra el dolor neuropático**

30 Prioridad:

12.11.2007 EP 07425709

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2017

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
VIALE AMELIA, 70
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;
CAZZOLLA, NICOLA;
FURLOTTI, GUIDO;
GUGLIELMOTTI, ANGELO y
POLENZANI, LORENZO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 601 250 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

Fármaco activo contra el dolor neuropático.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo indazol, a un procedimiento para prepararlo y a una composición farmacéutica que lo comprende. La invención también se refiere a la utilización de un indazol para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor neuropático.

10

Técnica anterior

15

El dolor crónico representa una serie de patologías que, en promedio, padece aproximadamente el 10-20% de la población adulta. El dolor crónico está asociado, en general, a afecciones clínicas caracterizadas por lesiones crónicas y/o degenerativas.

20

El dolor crónico difiere del dolor agudo principalmente en la duración. El dolor agudo tiene una duración de unos pocos días o semanas, correlacionada con la recuperación del suceso que provocó el dolor (traumatismo, quemaduras, esfuerzos intensos, intervenciones quirúrgicas o dentales y similares). Por otra parte, el dolor crónico persiste durante meses e incluso años, provocando tensión muscular, movilidad limitada, fatiga, pérdida de apetito y apatía.

25

Los ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor crónico son artritis reumatoide, artrosis, fibromialgia, neuropatías, etc. [Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

30

El dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es a menudo debilitante y es una causa de pérdida de capacidad de trabajo y de mala calidad de vida. Por lo tanto, también tiene como consecuencia un daño económico y social.

35

Los fármacos analgésicos utilizados actualmente en el tratamiento de dolor neuropático incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antidepresivos, analgésicos opioides y anticonvulsivos [Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

40

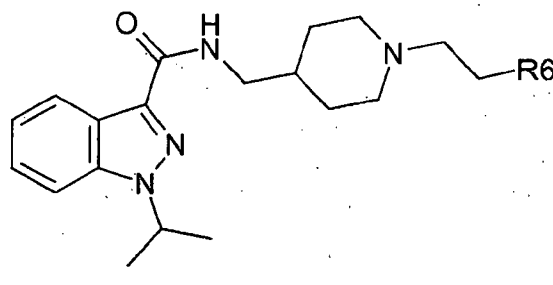
No obstante, el dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es notoriamente difícil de tratar con los fármacos actualmente disponibles. En consecuencia, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido siempre uno de los objetivos principales de la industria farmacéutica.

Además, a pesar de los numerosos esfuerzos de investigación dirigidos a identificar un compuesto analgésico adecuado, existe una cantidad significativa de pacientes cuya enfermedad de dolor todavía carece de un tratamiento adecuado [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76].

45

Se considera que determinados fármacos activos sobre el sistema serotoninérgico son capaces de controlar el dolor crónico y en particular el dolor neuropático.

Las solicitudes de patente EP-A-O 975 623 y WO 98/46589 se refieren a numerosos compuestos de fórmula 1:



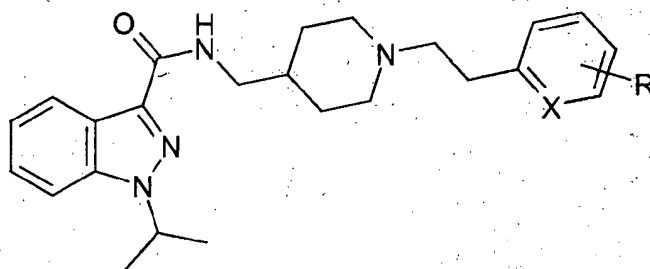
50

incluidos aquellos en los que R6 está representado por un anillo, posiblemente sustituido con un grupo hidroxilo o halógeno. Según los documentos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula (A) tienen afinidad hacia receptores 5HT₄ y actúan como agonistas parciales o antagonistas de la serotonina, y se ha sugerido utilizarlos en el tratamiento de trastornos de movilidad gastrointestinal, incontinencia urinaria, arritmia cardíaca y trastornos de sistema nervioso central tales como trastornos de memoria y ansiedad.

55

Las solicitudes de patente WO 2005/013989 y EP 1 646 387 se refieren a la utilización de derivados de indazol para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor neuropático, estando representados

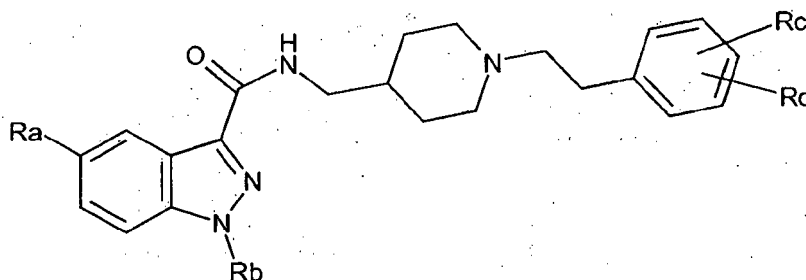
estos derivados de indazol por la fórmula 2 siguiente:



(2)

- 5 en la que X puede ser N o CH, y, cuando X es N, R es hidrógeno, y cuando X es CH, R es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo con una cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un alcoxi con una cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de halógeno.

10 La solicitud de patente WO2004/101548 se refiere a la utilización de determinados derivados de indazol para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor neuropático. Algunos de los derivados de imidazol divulgados en el documento WO2004/101548 están representados por la fórmula 3 siguiente:



(3)

- 15 en la que R_a es H, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$, CH_3SO_2 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado o halógeno; R_b es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$; R_c es hidroxilo, amino, di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amino, tri-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, CH_3SO_2 , $\text{R}'\text{R}''\text{NSO}_2$, en la que R' y R'' son H, o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, R_d es H, hidroxilo, amino, di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amino, tri-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-amoniometilo, nitro, trifluorometilo, nitrilo, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, CH_3SO_2 , $\text{R}'\text{R}''\text{NSO}_2$, en la que R' y R'' tienen los significados indicados anteriormente, con la condición de que cuando R_a y R_d sean ambos H, y R_b sea isopropilo, entonces R_c no sea hidroxilo.

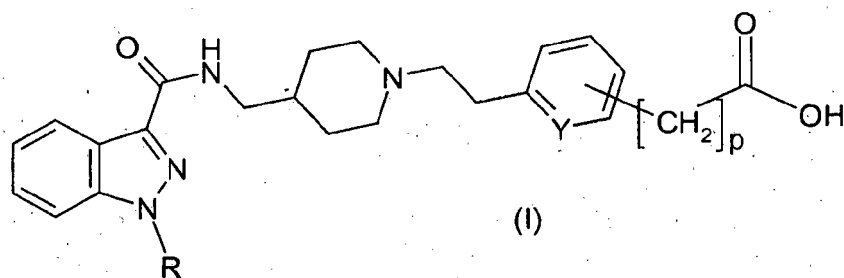
25 Desafortunadamente, los fármacos activos sobre el sistema serotoninérgico que se utilizan actualmente tienen efectos secundarios y adversos que son debidos a la baja selectividad hacia otros receptores serotoninérgicos, que a menudo obligan a la interrupción del tratamiento o a la anulación del tratamiento en el caso de tipos particulares de pacientes que, aparte de la presencia de dolor crónico, presentan afecciones patológicas concomitantes en sistemas específicos, tales como el sistema cardiovascular.

30 En efecto, la interacción con el sistema serotoninérgico e incluso más en particular con subreceptores específicos tales como $5\text{HT}_{1\text{B}}$ o $5\text{HT}_{2\text{A}}$ puede dar lugar a efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, induciendo efectos sobre el ritmo cardíaco.

35 Además, se han observado interacciones con el canal iónico hERG, que pueden ser responsables de efectos secundarios adversos en el sistema cardiovascular.

Descripción de la invención

40 Se he encontrado actualmente, sorprendentemente, que cuando el grupo R de la fórmula 2 está representado por un grupo carboxílico o alquenilcarboxílico, los compuestos de fórmula (B) mantienen su acción contra el dolor neuropático, con una afinidad aumentada hacia el receptor serotoninérgico 5HT_4 y una selectividad aumentada con respecto a los otros receptores serotoninérgicos y hacia al canal hERG. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

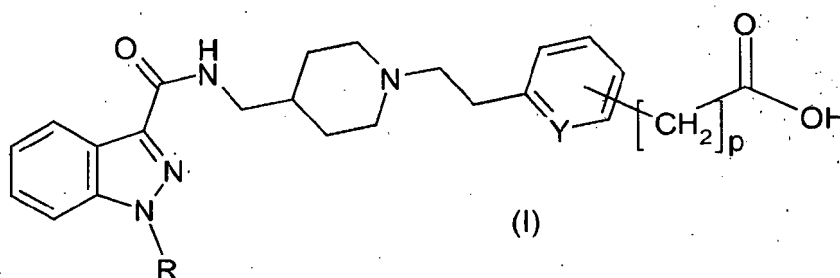
5 R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

Y es CH o N, y

10 p es un número entero comprendido entre 0 y 3 y preferentemente 0 y 1,

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

15 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

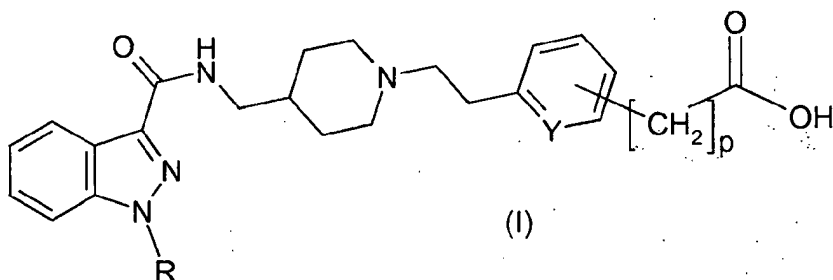
20 R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

Y es CH o N, y

25 p es un número entero comprendido entre 0 y 3, preferentemente 0 y 1,

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



35 en la que

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

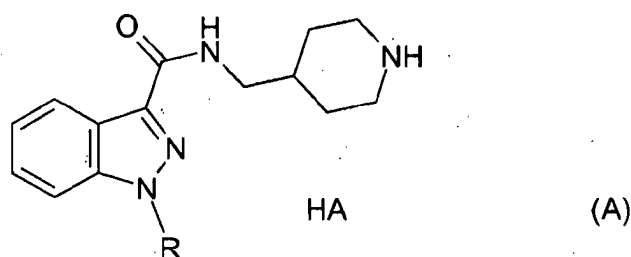
Y es CH o N, y

5 p es un número entero comprendido entre 0 y 3, preferentemente 0 y 1,

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable,

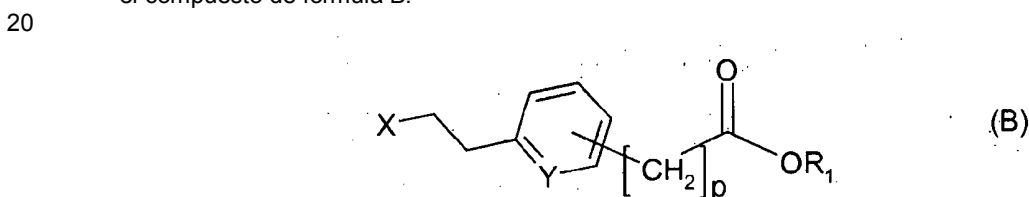
10 caracterizado por que comprende

(1) la reacción entre el compuesto de fórmula A:



15 en la que:

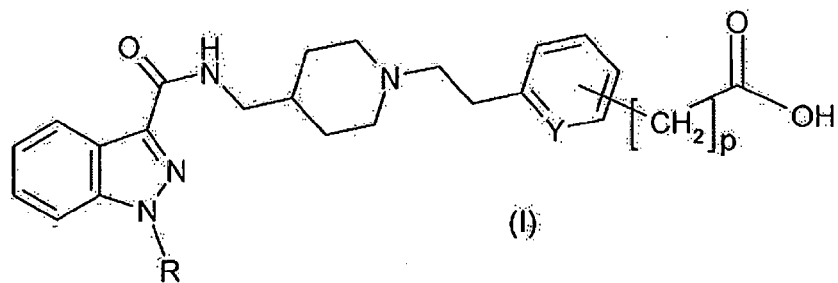
R tiene el significado descrito anteriormente y A representa un residuo aniónico de un ácido mineral u orgánico, y el compuesto de fórmula B:



25 en la que Y y p tienen el significado descrito anteriormente, R₁ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo o alquilarilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, y X representa un átomo de halógeno, y

(2) la hidrólisis subsiguiente del éster obtenido a partir de la reacción (1).

30 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

35 R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

Y es CH o N, y

40 p es un número entero comprendido entre 0 y 3, preferentemente 0 y 1,

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente

aceptable o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor neuropático.

5 Ejemplos típicos de compuestos representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente se ilustran en la tabla 1 siguiente. La columna "posición" indica la posición del grupo carboxílico o alquenilcarboxílico en el arilo con respecto al carbono unido al grupo N-etilpiperidino.

Tabla 1

Compuesto	R	Y	p	Posición
1	Isopropilo	CH	0	Para
2	Isopropilo	CH	1	Para
3	Isopropilo	CH	2	Para
4	Isopropilo	CH	3	Para
5	Etilo	CH	0	Para
6	Metilo	CH	0	Para
7	Isopropilo	N	0	Para
8	Isopropilo	N	1	Para
9	Isopropilo	N	3	Para
10	Etilo	N	0	Para
11	Metilo	N	0	Para
12	Etilo	N	1	Para
13	Isopropilo	CH	0	Meta
14	Isopropilo	CH	0	Orto

10 Ejemplos típicos de ácidos orgánicos y minerales farmacéuticamente aceptables son: ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico. También pueden utilizarse aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico como ácidos orgánicos.

15 Ejemplos típicos de bases orgánicas y minerales farmacéuticamente aceptables son: mono-, di- y trialquilaminas, por ejemplo metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, etilendiamina, mono-, di- y trialcanolaminas, por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina; guanidina, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, 1-butilpiperidina, 1-etil-2-metilpiperidina, N-
20 metil-piperazina, 1,4-dimetilpiperazina, N-bencilfeniletilamina, N-metilglucosamina, tris(hidroxiometil)aminometano, amoniaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio, hidróxido de hierro, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. También pueden utilizarse aminoácidos tales como arginina y lisina como bases orgánicas.

25 Ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismo, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia del trigémino y síndrome posherpético.

30 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en forma de formas de dosificación adecuadas que incluyan una dosis eficaz de por lo menos un compuesto (I) o una sal del mismo, o bien una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable o bien una sal de adición de base con bases orgánicas o minerales farmacéuticamente aceptables, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique, sin ninguna limitación particular, un material que es adecuado para preparar una composición farmacéutica que se va a administrar a un ser vivo.

40 Estos materiales, conocidos en la técnica, son, por ejemplo, agentes de desmoldeo, aglutinantes, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, colorantes, fluidizantes, deslizantes, lubricantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, absorbentes, tensioactivos, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, aromatizantes y edulcorantes.

45 Ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y derivados de la misma, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles, tales como propilenglicol, polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua, soluciones isotónicas, etanol, soluciones tampón, poliésteres, policarbonatos, polianhídridos y similares.

50

Ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para administración oral, emplastos antisépticos, soluciones, pastas, cremas y pomadas para administración transdérmica, supositorios para administración rectal y soluciones estériles para administración por inyección o por aerosol.

5 Otras formas de dosificación son formas de liberación prolongada o formas basadas en liposoma, para administración por vía oral o por vía de inyección.

10 Cuando se requiere para tratamientos particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacéuticamente activos cuya administración simultánea es útil.

15 La cantidad de compuesto (I) o sal de adición de ácido o sal de adición de base del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro un amplio intervalo en función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología con el que está asociado el dolor neuropático que se va a tratar, la gravedad de la aflicción, el peso del paciente, la forma de dosificación, la vía de administración seleccionada, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto de fórmula (I) seleccionado. No obstante, la cantidad óptima puede determinarla fácilmente y de forma rutinaria un experto en la técnica.

20 Normalmente, la cantidad de compuesto (I) o sal de adición de ácido o sal de adición de base del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración de entre 0,001 y 100 mg/kg/día de compuesto (I), expresado como base. Preferentemente, el nivel de administración se encontrará entre 0,05 y 50 mg/kg/día y de forma incluso más preferida entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

25 Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas por los químicos farmacéuticos, incluidos mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

30 En el procedimiento de producción de la presente invención, el residuo A está representado preferentemente por haluro (tal como cloruro, bromuro o yoduro), fosfato (tal como pirofosfato, monofosfato, difosfato o trifosfato), sulfato, nitrato o un carboxilato orgánico (tal como acetato, benzoato, lactato y similares). El residuo A está representado de forma más preferida por haluro, en particular cloruro.

35 En el procedimiento de producción de la presente invención, el residuo X está representado preferentemente por haluro, de forma más preferida por cloruro, bromuro o yoduro. El residuo X preferido es el bromuro.

40 En el procedimiento de producción de la presente invención, el grupo representado por R₁ es preferentemente un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, un arilo, un arilalquilo o un alquilarilo que contiene 7-8 átomos de carbono. El grupo R₁ también puede comprender sustituyentes orgánicos convencionales, tales como haluro, nitro, hidroxilo y similares. El grupo R₁ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, isopropilo, fenilo y bencilo.

45 La reacción (1) del procedimiento de producción de la presente invención se realiza preferentemente en un disolvente orgánico. Ejemplos típicos de disolventes orgánicos que son útiles en el procedimiento de producción de la presente invención son preferentemente disolventes apróticos polares, tales como cetonas (por ejemplo acetona o metiletilcetona), tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, acetonitrilo y similares.

La reacción (1) del procedimiento de producción de la presente invención se realiza en condiciones de calor, preferentemente en el punto de ebullición de la solución de reacción.

50 La reacción (1) del procedimiento de producción de la presente invención se realiza preferentemente en presencia de un compuesto básico orgánico o mineral. Ejemplos útiles de sustancias orgánicas básicas son aminas alifáticas o aromáticas, tales como mono-, di- o trialkilaminas, mono-, di- o trialkanolaminas, bencilamina, N-metilbencilamina y similares. Ejemplos útiles de bases minerales son bases fuertes tales como NaOH o KOH o bases débiles tales como NH₄OH, Na₂CO₃ y similares.

55 La reacción (1) del procedimiento de producción de la presente invención se realiza preferentemente en presencia de un agente de activación, por ejemplo yoduro de potasio, yoduro de cesio, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de trimetilfenilamonio.

60 La hidrólisis (2) del éster obtenido a partir de la reacción (1) del procedimiento de producción de la presente invención se realiza mediante procedimientos conocidos en la técnica. Preferentemente, la hidrólisis se realiza en disolventes orgánicos próticos polares, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y similares o disolventes orgánicos apróticos tales como metiletilcetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, acetonitrilo y similares, y en presencia de una base tal como NaOH o KOH.

65 La preparación de los compuestos de fórmula (A) puede realizarse según el procedimiento descrito en la patente

EP 0 975 623 B1.

La preparación de los compuestos de fórmula (B) puede realizarse como se describe en el Journal of the American Chemical Society (1940), 62 1435-8.

La actividad analgésica del compuesto (I) se demostró por medio de un modelo experimental en ratas representado mediante la alodinia inducida por ligadura del nervio ciático.

Como saben los expertos en la técnica, el modelo experimental mencionado anteriormente puede considerarse predictivo de actividad en el ser humano.

El modelo experimental de ligadura del nervio ciático en ratas representa una neuropatía que reproduce una serie de respuestas similares a las observadas en el ser humano en numerosas afecciones traumáticas y patológicas asociadas con el dolor neuropático. El motivo para esto es que la ligadura del nervio ciático es capaz de inducir un síndrome asociado con la activación de circuitos específicos dedicados a controlar la percepción de dolor y caracterizado por la aparición de alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo. Es bien conocido que este modelo constituye un instrumento válido para estudiar fármacos que se van a utilizar en el tratamiento de dolor neuropático en seres humanos, y en particular para controlar afecciones tales como alodinia e hiperalgesia.

Ejemplos típicos de patologías humanas caracterizadas por las disfunciones descritas en el modelo experimental mencionado anteriormente y caracterizadas por la presencia de dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismo, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia del trigémino y síndrome posherpético.

La confirmación de la unión a los receptores serotoninérgicos se realizó por medio de la prueba bioquímica en membranas purificadas de células humanas recombinantes que expresan de forma estable los receptores específicos o de tejidos animales seleccionados tal como se describe en particular para cada tipo de receptor serotoninérgico por: Martin G. R. y Humphrey P.P.A. Neuropharmacol. 1994, 33:261 ; Hoyer D. Eur. J. Pharmacol. 1985, 118:1 ; Bonhaus DW *et al.* Br. J. Pharmacol. 1995, 115:622; Wolf WA *et al.* J. Neurochem. 1997, 69:1449; Boess FG *et al.* Neuropharmacol. 1997, 36:637; Mialet J *et al.* Br. J. Pharmacol. 2000; 129:771 ; Rees S *et al.* FEBS Lett. 1994, 355:242; Monsma F.J. *et al.* Mol. Pharmacol. 1993, 43:320; Roth BL *et al.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 268: 1403; y Shearman LP *et al.* Am. J. Physiol. 1998, 275: C1621.

Como saben los expertos en la técnica, esta prueba constituye un modelo predictivo de interacción molecular y de selectividad con los receptores seleccionados.

La confirmación de interacción con los canales de potasio se realizó por medio de una prueba celular funcional (pinzamiento zonal de membrana) que utiliza células humanas recombinantes HEK-293 que expresan de forma estable el canal iónico hERG, tal como se describe por Zhou Z. *et al.* Biophys. J. 1998; 74:230.

Como saben los expertos en la técnica, esta prueba constituye un modelo predictivo de inducción de cambios en la funcionalidad del corazón y en particular de efectos sobre el ritmo cardiaco debida a cambios en el tiempo Qt.

Pruebas

1. Alodinia inducida por ligadura del nervio ciático en ratas

Se utilizaron ratas CD macho que pesaban 200-250 g en el momento de su recepción.

La alodinia se indujo mediante ligadura, con anestesia, del nervio ciático de la pata trasera izquierda [Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107]. Por lo menos dos semanas después de la ligadura del nervio ciático, las ratas que mostraron una reducción de por lo menos el 50% en el umbral de respuesta registrado antes de la intervención se seleccionaron. El umbral de dolor se midió con una máquina de von Frey, que posibilita, aplicando un aumento gradual en la presión a la zarpa de la pata trasera izquierda de la rata, registrar la respuesta nociceptiva, expresada en gramos, que corresponde al momento en el que el animal retira la pata.

A 30 minutos, 1, 2 y 4 horas de tratamiento, el umbral de dolor medido en animales de control se comparó con el medido en animales tratados con el producto de prueba (compuesto 1 de la tabla 1).

Los animales de control se trataron con el mismo vehículo (metilcelulosa) utilizado para administrar el producto de prueba. Los resultados se ilustran en la figura 1.

2. Unión a los receptores serotoninérgicos

La confirmación de la unión a los receptores serotoninérgicos se realizó utilizando membranas purificadas de tejidos animales seleccionados o de células humanas recombinantes que expresan de forma estable los receptores específicos, tal como se describe por: Martin G. R. y Humphrey P.P.A. *Neuropharmacol.* 1994, 33:261 ; Hoyer D. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 118:1 ; Bonhaus DW *et al.* *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115:622; Wolf WA *et al.* *J. Neurochem.* 1997, 69:1449; Boess FG *et al.* *Neuropharmacol.* 1997, 36:637; Mialet J *et al.* *Br. J. Pharmacol.* 2000, 129:771 ; Rees S *et al.* *FEBS Lett.* 1994, 355:242; Monsma FJ. *et al.* *Mol. Pharmacol.* 1993, 43:320; Roth BL *et al.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 268: 1403; y Shearman LP *et al.* *Am. J. Physiol.* 1998, 275: C1621.

En las condiciones experimentales utilizadas, el compuesto 1 de la tabla 1 mostró inhibición selectiva de la unión al receptor 5-HT₄. Los resultados obtenidos se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2

Receptor	CI50 (nM)
5-HT _{1A}	> 10.000
5-HT _{1B}	> 10.000
5-HT _{2A}	> 10.000
5-HT _{2B}	> 10.000
5-HT _{2C}	> 10.000
5-HT ₃	> 10.000
5-HT ₄	0,8
5-HT _{5A}	> 10.000
5-HT ₆	> 10.000
5-HT ₇	> 10.000
Transportador 5-HT - SERT	> 10.000

3. Interacción con canales de potasio (hERG)

La confirmación de la interacción con los canales de potasio se realizó por medio de la prueba de pinzamiento zonal de membrana descrita por Zhou Z. *et al.* *Biophys. J.* 1998; 74:230 utilizando la línea de células humanas recombinantes HEK-293, que expresa de forma estable el canal iónico hERG.

En las condiciones experimentales utilizadas, el compuesto 1 de la tabla 1 mostró una CI50 > 50 µM. Los resultados obtenidos se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3

µM	% de inhibición
0,01	0,0
0,10	0,0
1,00	0,9
10,00	6,5
50,00	18,8

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1 de la tabla 1

Ácido 4-{2-[4-({[(1-isopropil-1 H-indazol-3-il)carbonil]amino}metil)-piperidin-1-il]etil}benzoico

1a) 1-[4-(2-Bromoetil)fenil]etanona

Una solución que contenía cloruro de acetilo (85 ml; 0,85 mol) y bromo-etilbenceno (82 ml; 0,60 mol) se añadió, a 0 °C, a una mezcla que contenía tricloruro de aluminio anhidro (72 g; 0,54 mol), dicloro-metano (300 ml) y cloruro de acetilo (42,5 ml; 0,6 mol). La mezcla se agitó en condiciones de frío durante 3 horas y después se añadió a una solución fría de HCl 6 N (600 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Las dos fases formadas después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante unos pocos minutos se separaron. La fase ácida se extrajo dos veces con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 100 ml de agua y una vez con 100 ml de solución saturada de NaCl y después se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando 138 g de producto bruto, producto que se purificó subsiguientemente mediante destilación fraccionada a presión reducida. De este modo se obtuvieron 79,0 g (0,35 mol) de 1-[4-(2-bromo-etil)fenil]etanona (T = 120 °C; P = 7 mmHg).

RMN de ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 2,59 (s, 3 H) 3,23 (t, J = 7,31 Hz, 2 H) 3,59 (t, J = 7,31 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 7,89 Hz, 2 H) 7,92 (d, J = 8,18 Hz, 2 H).

5 2a) Ácido 4-(2-bromoetil)benzoico

Una solución que contenía 1-[4-(2-bromoetil)fenil]etanona (38,2 g; 0,17 mol) en dioxano (100 ml) se añadió lentamente a una solución que contenía bromo (80,6 g; 0,50 mol), hidróxido de sodio (55,4 g; 1,39 mol), agua (470 ml) y dioxano (340 ml) agitada a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, operación seguida por la adición, mientras aún estaba fría, de 120 mol de HCl concentrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

El sólido obtenido a partir de la mezcla se retiró por filtración y se lavó sobre el filtro con HCl 1 N (200 ml). De este modo se obtuvieron 20,3 g de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico (0,09 mol) y se utilizaron para la reacción siguiente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d_6): 3,21 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,77 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,42 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 8,05 Hz, 2 H) 12,83 (s, 1 H).

20 3a) 4-(2-Bromoetil)benzoato de etilo

Una mezcla que contenía ácido 4-(2-bromoetil)benzoico (10 g; 43,7 mmol), etanol clorhídrico 9,5 N (50 ml; 475 mmol) y etanol absoluto (50 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas.

La mezcla, después, se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en solución de Na_2CO_3 saturada (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml).

Las fases orgánicas combinadas se lavaron en primer lugar con agua (50 ml) y después con solución saturada de NaCl (30 ml). Después, la solución se secó con Na_2SO_4 anhidro. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando de este modo 10,8 g de 4-(2-bromoetil)-benzoato de etilo (42 mmol), que se utilizó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz, CDCl_3): 1,39 (t, J = 6,87 Hz, 3 H) 3,22 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,37 (q, J = 6,90 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,15 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 8,18 Hz, 2 H)

35 4a) 4-(2-[4-(((1-isopropil-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]etil)benzoato de etilo

Una mezcla que contenía clorhidrato de 1-isopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida (45,9 g, 136 mmol), preparado tal como se describe en el documento EP 0 975 623, 4-(2-bromoetil)benzoato de etilo (37 g; 144 mmol), 2-butanona (1600 ml) y trietilamina (18,9 ml; 136 mmol) se agitó a reflujo. Después de reacción durante 1,5 horas, se añadió una segunda parte alícuota de trietilamina (9,5 ml; 68 mmol), manteniendo mientras el reflujo. Después de reacción durante otras 1,5 horas, se añadió una tercera parte alícuota de trietilamina (9,5 ml; 68 mmol), manteniendo mientras el reflujo. Después de otras 1,5 horas, se añadió yoduro de potasio (6,2 g; 37,3 mmol) a la mezcla de reacción, estando esta todavía a reflujo. Finalmente, la mezcla se agitó después a reflujo durante toda una noche.

La mezcla resultante se enfrió después a temperatura ambiente y se vertió en agua (2 l). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-butanona (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron después con agua (50 ml) y con solución saturada de NaCl (50 ml). La solución se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó después a presión reducida. Se obtuvieron 58,9 g de producto bruto, producto que se purificó mediante cromatografía por gravedad sobre alúmina neutra (1400 g), utilizando una mezcla 8/2 de cloroformo y hexano como eluyente.

De este modo se obtuvieron 14,2 g de 4-{2-[4-(((1-isopropil-1 H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]-piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo 29,8 mmol).

RMN de ^1H (δ ppm, 300 MHz, CDCl_3): 1,32-1,51 (m, 2 H) 1,38 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,61 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,64-1,91 (m, 3 H) 2,05 (td, J = 11,55, 2,34 Hz, 2 H) 2,54-2,66 (m, 2 H) 2,81 -2,91 (m, 2 H) 3,02 (d, J = 11,69 Hz, 2 H) 3,42 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 4,36 (c, 2 H) 4,87 (spt, 1 H) 7,15 (t, J = 6,28 Hz, 1 H) 7,22-7,31 (m, 3 H) 7,35-7,49 (m, 2 H) 7,96 (d, 2 H) 8,39 (dt, J = 8,18, 1,02 Hz, 1 H).

60 5a) Ácido 4-{2-[4-(((1-isopropil-1H-indazol-3-il)carbonil)amino)metil]-piperidin-1-il]etil}benzoico

La solución que contenía 4-{2-[4-(((1-isopropil-1H-indazol-3-il)-carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo (6,2 g; 13 mmol), tetrahidrofurano (30 ml), etanol absoluto (30 ml) e hidróxido de sodio 1 N (28,5 ml; 28,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se neutralizó a pH 7 mediante la adición de

ácido acético glacial (aproximadamente 1,7 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

5 El sólido así formado se retiró por filtración mientras estaba frío y después se lavó sobre el filtro con una mezcla de tetrahidrofurano y etanol absoluto. El sólido se cristalizó varias veces a partir de una mezcla 4/3 de acetato de etilo y etanol. De este modo se obtuvieron 3,7 g de ácido 4-{2-[4-({[(1-isopropil-1 H-indazol-3-il)carbonil]amino}metil)-piperidin-1-il]etil}benzoico (8,3 mmol).

10 RMN de ¹H (δ ppm, 300 MHz, DMSO-d₆) 1,23 (d, J = 11,34 Hz, 2 H) 1,53 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,57-1,77 (m, 3 H) 2,01 (t, J = 10,79 Hz, 2 H) 2,57 (t, J = 8,00 Hz, 2 H) 2,81 (t, J = 7,68 Hz, 2 H) 2,96 (d, J = 10,98 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 6,22 Hz, 2 H) 5,06 (spt, J = 6,62 Hz, 1 H) 7,21 -7,28 (m, 1 H) 7,31 (d, J = 8,05 Hz, 2 H) 7,42 (ddd, J = 8,51 , 7,04, 1,28 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,05 Hz, 2 H) 8,12-8,24 (m, 2 H) 10,78 (s ancho, 1 H).

p.f. = 179-181 °C; la EM mostró un pico base en 449 (MH⁺);

15 Análisis elemental para C₂₆H₃₂N₄O₃:

	C	H	N
% encontrado	69,37	7,23	12,25
% calculado	69,62	7,19	12,49

Ejemplo 2

20 Un comprimido que contiene, como principio activo, el compuesto 1 de la presente invención, tiene la composición siguiente:

Principio activo	50 mg
Monohidrato de lactosa	161 mg
Fosfato de calcio dibásico deshidratado	161 mg
Celulosa microcristalina	95 mg
Almidón de maíz	30 mg
Carboximetilalmidón sódico	24 mg
Povidona	11 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplo 3

25 Un vial que contiene, como principio activo, el compuesto 1 de la presente invención, tiene la composición siguiente:

Principio activo	25 mg
Sorbitol	qs hasta solución isosmótica
Agua	qs hasta 100 ml

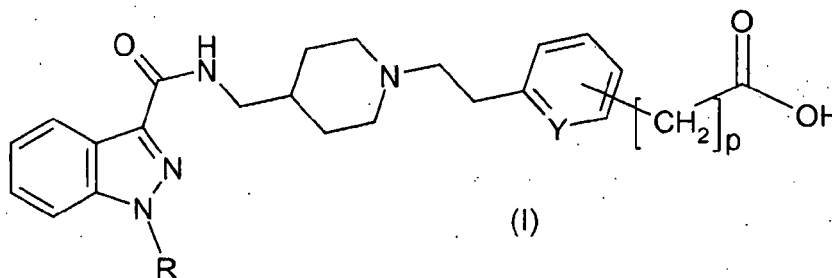
Ejemplo 4

30 Una composición farmacéutica en forma de gránulos que contiene, como principio activo, el compuesto 1 de la presente invención, tiene la composición siguiente:

Principio activo	50 mg
Maltitol	1.300 mg
Manitol	2.700 mg
Sacarosa	1.000 mg
Ácido cítrico	20 mg
Aspartamo	20 mg
Aromatizantes	200 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

10

Y es CH o N, y

p es un número entero comprendido entre 0 y 3,

15

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 3 átomos de carbono.

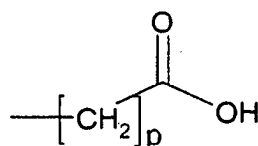
20

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es CH.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que p es un número entero comprendido entre 0 y 1.

25

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R, Y, p y la posición del grupo



están representados en la tabla siguiente:

30

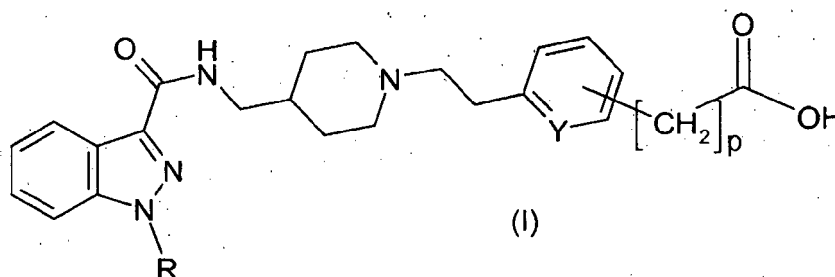
Compuesto	R	Y	p	Posición
1	Isopropilo	CH	0	Para
2	Isopropilo	CH	1	Para
3	Isopropilo	CH	2	Para
4	Isopropilo	CH	3	Para
5	Etilo	CH	0	Para
6	Metilo	CH	0	Para
7	Isopropilo	N	0	Para
8	Isopropilo	N	1	Para
9	Isopropilo	N	3	Para
10	Etilo	N	0	Para
11	Metilo	N	0	Para
12	Etilo	N	1	Para
13	Isopropilo	CH	0	Meta
14	Isopropilo	CH	0	Orto

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido maleico, ácido

metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido aspártico y ácido glutámico.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, etilendiamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, guanidina, morfina, piperidina, pirrolidina, piperazina, 1-butilpiperidina, 1-etil-2-metilpiperidina, N-metil-piperazina, 1,4-dimetilpiperazina, N-bencilfeniletilamina, N-metilglucosamina, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, lisina, amoniaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio, hidróxido de hierro, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc.

8. Formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



15 en la que:

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

20 Y es CH o N, y

p es un número entero comprendido entre 0 y 3,

25 y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 8, en la que dicho por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende agentes de desmoldeo, aglutinantes, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, colorantes, fluidizantes, deslizantes, lubricantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, absorbentes, tensioactivos, tampones, sales para la regulación de la presión osmótica, emulsionantes, aromatizantes y edulcorantes.

35 10. Formulación farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula (I) se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

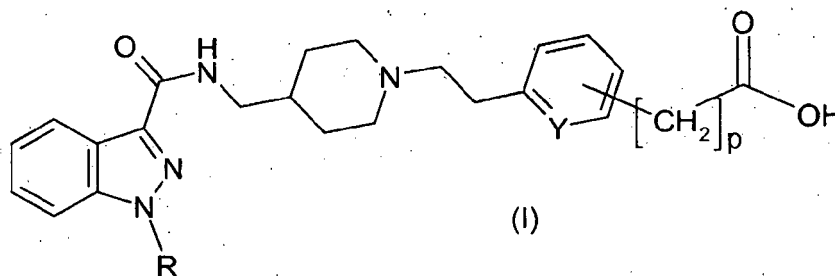
40 11. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que la formulación farmacéutica se selecciona de entre el grupo que comprende comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para administración oral, emplastos antisépticos, soluciones, pastas, cremas y pomadas para administración transdérmica, supositorios para administración rectal, soluciones estériles para administración por inyección o por aerosol, o bien en forma de liberación inmediata o bien de liberación prolongada.

45 12. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que la formulación farmacéutica comprende una cantidad de compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido o sal de adición de base del mismo que asegure un nivel de administración comprendido entre 0,001 y 100 mg/kg/día de compuesto de fórmula (I), expresado en forma libre.

50 13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicha cantidad asegurará un nivel de administración comprendido entre 0,05 y 50 mg/kg/día.

14. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicha cantidad asegurará un nivel de administración comprendido entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

15. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



5 en la que

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

Y es CH o N, y

10

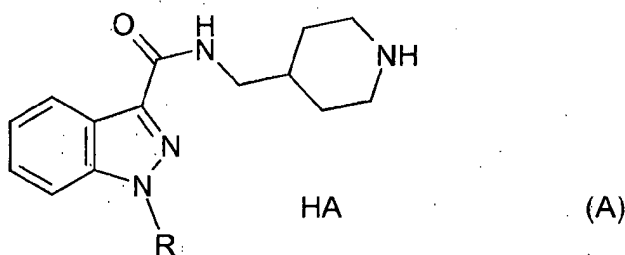
p es un número entero comprendido entre 0 y 3,

y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable,

15

caracterizado por que comprende

(1) la reacción entre el compuesto de fórmula A:

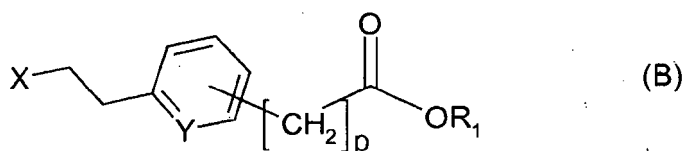


20

en la que:

R tiene el significado descrito anteriormente, y A representa un residuo aniónico de un ácido mineral u orgánico, y el compuesto de fórmula B:

25



30

en la que Y y p tienen el significado descrito anteriormente, R₁ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo, arilalquilo o alquilarilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono y X representa un átomo de halógeno, y

(2) la hidrólisis subsiguiente del éster obtenido a partir de la reacción (1).

35

16. Procedimiento de preparación según la reivindicación 15, en el que dicho residuo A se selecciona de entre el grupo que comprende haluro, fosfato, sulfato, nitrato y carboxilato orgánico.

17. Procedimiento de preparación según la reivindicación 16, en el que dicho residuo A se selecciona de entre el grupo que comprende cloruro, bromuro y yoduro.

40

18. Procedimiento de preparación según la reivindicación 15, en el que dicho residuo X se selecciona de entre el grupo que comprende cloruro, bromuro y yoduro.

5 19. Procedimiento de preparación según la reivindicación 15, en el que dicho grupo R₁ se selecciona de entre el grupo que comprende un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, un arilo, un arilalquilo y un alquilarilo que contiene 7-8 átomos de carbono.

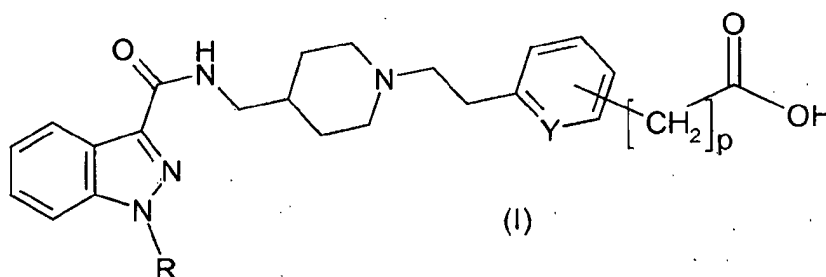
10 20. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que dicha reacción (1) se realiza en un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende disolventes apróticos polares.

21. Procedimiento de preparación según la reivindicación 20, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que comprende acetona, metiletilcetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano y acetonitrilo.

15 22. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que dicha reacción (1) se realiza en presencia de un compuesto básico orgánico o mineral.

20 23. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en el que dicha reacción (1) se realiza en presencia de un agente de activación seleccionado de entre el grupo que comprende yoduro de potasio, yoduro de cesio, yoduro de tetrametilamonio y yoduro de trimetilfenilamonio.

24. Utilización de un compuesto de fórmula (I):



25 en la que:

R es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono,

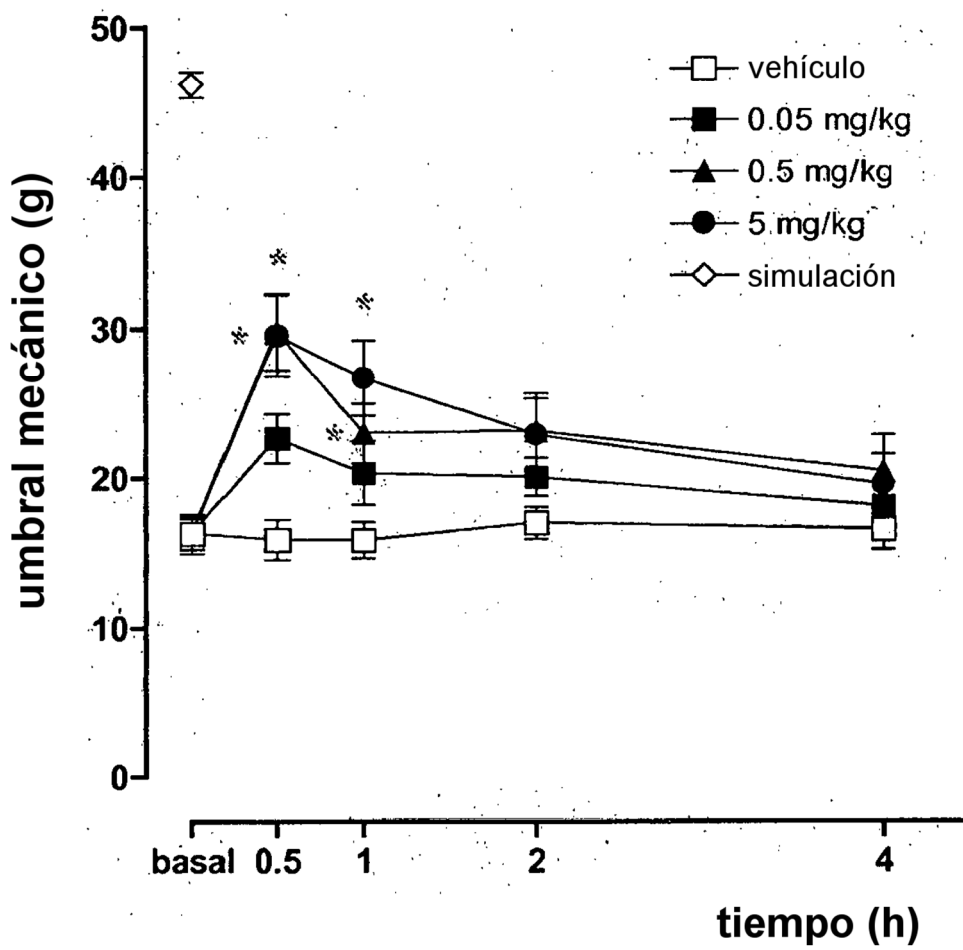
30 Y es CH o N, y

p es un número entero comprendido entre 0 y 3,

35 y sales del mismo, o bien sales de adición de ácido con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, o bien sales de adición de base con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar el dolor neuropático.

40 25. Utilización de un compuesto según la reivindicación 24 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar el dolor neuropático provocado por diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismo, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia del trigémino y síndrome posherpético.

Tabla I



Se utilizaron 11 ratas por grupo; media \pm SEM; *p<0,05 frente a grupo tratado con vehículo mediante ANOVA seguido de la prueba de Dunnett

Umbral de dolor de animales normales que tienen el mismo peso/edad = $42,2 \pm 2,88$ g