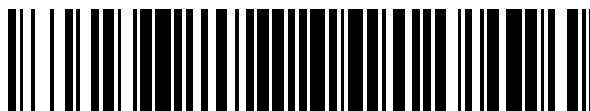


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 901**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/20</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/50</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/IB2012/055918**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061297**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12798852 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2771325**

54 Título: **Derivados de piridazina útiles en terapia**

30 Prioridad:

**28.10.2011 US 201161552651 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.01.2018**

73 Titular/es:

**INHIBITAXIN LIMITED (100.0%)  
Innovation House, Discovery Park  
Sandwich, Kent CT13 9ND, GB**

72 Inventor/es:

**GIBSON, KARL RICHARD y  
OWEN, DAFYDD RHYS**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

ES 2 648 901 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

Derivados de piridazina útiles en terapia

5 **[0001]** La presente invención hace referencia a derivados de piridazina útiles en terapia, a procesos para la preparación de dichos derivados, a composiciones que contienen dichos derivados y a las utilidades de dichos derivados.

**[0002]** Los derivados de piridazina de la presente invención presentan una cantidad de aplicaciones terapéuticas, en particular, en el tratamiento del dolor. Se cree que esto se debe al hecho de que son inhibidores de la enzima autotaxina.

10 **[0003]** La autotaxina (ATX) es un miembro de la familia de las pirofosfatasa/fosfodiesterasa nucleótidas (NPP1-7) y también se conoce como NPP2 [Stefan *et al.*, "NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity," Trends in Biochemical Sciences, vol. 30, N.º 10, pp. 542-550, 2005]. Es una glicoproteína con cuatro sitios de N-glicosilación posibles, sintetizada como una preproenzima y se secreta al espacio extracelular después de dos escisiones N-terminal (27 y 8 aminoácidos) [Stracke *et al.*, "Autotaxin is an N-linked glycoprotein but the sugar moieties are not needed for its stimulation of cellular motility," Melanoma Research, vol. 5, N.º 4, pp. 203-209, 1995; Jansen *et al.*, "Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D," Journal of Cell Science, vol. 118, N.º 14, pp. 3081-3089, 2005].

20 **[0004]** ATX es una enzima activa constituyente que posee actividad de fosfolipasa D. Hidroliza los grupos principales de lisofosfolípidos (LPC) en ácido lisofosfatídico (1 o 2-acil-sn-glicerol-3-fosfato, LPA) y también actúa en la esfingosilfosforilcolina para producir esfingosina-1-fosfato (SIP) [Yuelling *et al.*, "Autotaxin (ATX): a multifunctional and multi-modular protein possessing enzymatic lysoPLD activity and matricellular properties," Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1781, N.º 9, pp. 525-530, 2008; Nakanaga *et al.*, "Autotaxin-An LPA producing enzyme with diverse functions," Journal of Biochemistry, vol. 148, N.º 1, pp. 13-24, 2010]. Tanto LPA como SIP son inhibidores fuertes de ATX con afinidad por la enzima aproximadamente 1000 veces superior que lo que se conoce para sustratos de ATX [Van Meeteren *et al.*, "Inhibition of autotaxin by lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate," Journal of Biological Chemistry, vol. 280, N.º 22, pp. 21155-21161, 2005].

30 **[0005]** La expresión de autotaxina se ha detectado en el cerebro, ovario, pulmón, intestino y riñón. La proteína autotaxina se ha detectado en la sangre, en fluido cerebroespinal y seminal, en la orina y en la saliva [Sugiura *et al.*, "Lysophosphatidic acid, a growth factor-like lipid, in the saliva," Journal of Lipid Research, vol. 43, N.º 12, pp. 2049-2055, 2002; Tanaka *et al.*, "Prostatic acid phosphatase degrades lysophosphatidic acid in seminal plasma," FEBS Letters, vol. 571, N.º 1-3, pp. 197-204, 2004; Masuda *et al.*, "Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma," British Journal of Haematology, vol. 143, N.º 1, pp. 60-70, 2008; Nakamura *et al.*, "Analysis of serum and urinary lysophospholipase D/autotaxin in nephrotic syndrome," Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, vol. 46, N.º 1, pp. 150-151, 2008; Nakamura *et al.*, "Autotaxin enzyme immunoassay in human cerebrospinal fluid samples," Clinica Chimica Acta, vol. 405, N.º 1-2, pp. 160-162, 2009].

40 **[0006]** ATX es la fuente principal de LPA en sangre (~0,1  $\mu\text{M}$  de plasma y ~1  $\mu\text{M}$  de suero), pero no de SIP [Tanaka *et al.*, "Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid," Journal of Biological Chemistry, vol. 281, N.º 35, pp. 25822-25830, 2006; Alvarez *et al.*, "Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate," Trends in Endocrinology and Metabolism, vol. 18, N.º 8, pp. 300-307, 2007]. Además de LPC y esfingosilfosforilcolina, ATX hidroliza ATP: sin embargo, la afinidad por la ATP es al menos 50 veces más baja que por los lisofosfolípidos [Gijbsbers *et al.*, "The hydrolysis of lysophospholipids and nucleotides by autotaxin (NPP2) involves a single catalytic site," FEBS Letters, vol. 538, N.º 1-3, pp. 60-64, 2003; Van Meeteren *et al.*, "Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis," Progress in Lipid Research, vol. 46, N.º 2, pp. 145-160, 2007].

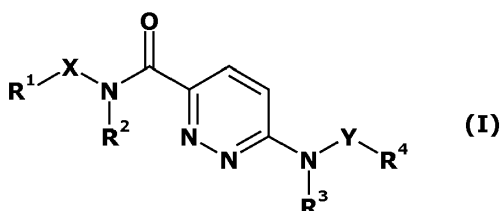
45 **[0007]** El producto principal de ATX, LPA actúa en las células diana por medio de receptores específicos acoplados a proteína G (LPA1/Edg2, LPA2/Edg4, LPA3/Edg7, LPA4/GPR23/P2Y9, LPA5/GPR92, LPA6/P2Y5). Los receptores de LPA se expresan ampliamente por todo el cuerpo (neuronales, periféricas y centrales; plaquetas) y se regulan por incremento en afecciones patológicas, incluidas, por ejemplo, la fibrosis (renal, hepática, pulmonar), el cáncer (ovárico y de mama) y la osteoartritis [Aoki *et al.*, "Two pathways for lysophosphatidic acid production," Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1781, N.º 9, pp. 513-518, 2008; Okudaira *et al.*, "Biological roles of lysophosphatidic acid signaling through its production by autotaxin," Biochimie, vol. 92, N.º 6, pp. 698-706, 2010]. La distribución amplia de los receptores de LPA y el aumento correspondiente de la expresión de ATX en enfermedades convierte a ATX en una diana de un fármaco excelente para el tratamiento de una cantidad de patologías, incluidas la fibrosis (p. ej., renal, pulmonar y hepática), el cáncer (incluidos el 55 cáncer ovárico, el cáncer de próstata y el cáncer de mama), el dolor, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis, la trombosis, la psoriasis, la neuropatía diabética, neuropatías y afecciones inflamatorias. En consecuencia, los inhibidores selectivos de ATX pueden tratar diversas enfermedades que conllevan la vía LPC/LPA ATX.

**[0008]** Los derivados de piridazina de la presente invención son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, en particular, dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, osteoartritis, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluidos el dolor postoperatorio y tipos de dolor mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la espina dorsal, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluidos el dolor asociado al cáncer, el dolor dorsal y el dolor orofacial. Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de piridazina de la presente invención incluyen cáncer (incluidos el cáncer ovárico, el cáncer de próstata y el cáncer de mama), la aterosclerosis, la trombosis, la psoriasis, la esclerosis múltiple, enfermedades fibróticas, incluidas la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrosis endomiocárdica, la fibrosis mediastínica, la mielofibrosis, la fibrosis retroperitoneal, la fibrosis sistémica nefrogénica, la enfermedad de Crohn, el queloide, el infarto de miocardio antiguo, la esclerodermia/esclerosis sistémica, la aterofibrosis y la capsulitis adhesiva, los trastornos neurodegenerativos, el síndrome del intestino irritable, la artritis reumatoide, los trastornos neuropatológicos, los trastornos intestinales funcionales, las enfermedades inflamatorias intestinales, el dolor asociado a la dismenorrea, el dolor pélvico, la cistitis, la pancreatitis, la migraña, la cefalagia histamínica y tensional, la neuropatía diabética, el dolor neuropático periférico, la ciática, la fibromialgia, la causalgia y las afecciones asociadas a la disfunción del tracto urinario inferior.

**[0009]** El documento de patente WO2011/133882 da a conocer derivados de piridazina para su utilización en la modulación de la contractilidad del músculo esquelético. El documento de patente US2009/0143385 da a conocer derivados de piridazina que tienen afinidad por el sitio de unión al receptor GABA-A alfa 5 para su utilización en el tratamiento de trastornos cognitivos. Los documentos de patente WO2008/123469 y WO2006/034341 dan a conocer compuestos amida de 6 miembros para su utilización como inhibidores de SCD1.

**[0010]** Se necesita dar a conocer nuevos inhibidores de ATX que sean buenos posibles fármacos. En particular, los compuestos preferidos deberían unirse de forma vigorosa a la enzima ATX y mostrar, al mismo tiempo, poca afinidad por otros receptores y enzimas que podrían dar lugar a efectos secundarios no deseados, y deberían mostrar actividad funcional como inhibidores de ATX. El tracto gastrointestinal debería absorberlos correctamente y deberían ser estables en términos metabólicos y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deberían ser no tóxicos y presentar pocos efectos secundarios. Asimismo, el posible fármaco ideal tendrá una forma física que es estable, no higroscópica y que se formula fácilmente.

**[0011]** Por lo tanto, la invención da a conocer un compuesto de la fórmula I,



donde:

R<sup>1</sup> representa un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo<sup>1</sup>, heterociclilo<sup>1</sup> y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo; donde cada grupo cíclico se sustituye, opcionalmente, por entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, fenilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, ciano, heteroarilo<sup>1a</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup>;

y donde cada grupo cíclico se fusiona, opcionalmente, con un anillo bencénico o un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y cuando se sustituye el grupo, la sustitución puede producirse en cualquier lugar en el sistema de anillo opcionalmente fusionado en conjunto.

y donde heterociclilo<sup>1</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup> pueden sustituirse, de forma adicional, por =O;

X representa un enlace o C<sub>1-6</sub> alquileno (que puede ser recto o ramificado);

R<sup>2</sup> representa H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>3</sup> representa H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

Y representa CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);

R<sup>4</sup> representa un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo<sup>4</sup>, heterociclilo<sup>4</sup> y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;

donde cada grupo cíclico se sustituye, opcionalmente, por entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, fenilo, C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido por fenilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi sustituido opcionalmente por 1-3 átomos de halógeno, ciano, heteroarilo<sup>4a</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup>;

y donde cada grupo cíclico se fusiona, opcionalmente, con un anillo bencénico o un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y cuando se sustituye el grupo, la sustitución puede producirse en cualquier lugar en el sistema de anillo opcionalmente fusionado en conjunto.

y donde heterociclilo<sup>4</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup> pueden sustituirse, de forma adicional, por =O;

heteroarilo<sup>1</sup>, heteroarilo<sup>1a</sup>, heteroarilo<sup>4</sup> y heteroarilo<sup>4a</sup> representan, de forma independiente, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y heterociclilo<sup>1</sup>, heterociclilo<sup>1a</sup>, heterociclilo<sup>4</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup> representan, de forma independiente, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S);  
 5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes (también denominados en el presente documento "los compuestos de la invención").

**[0012]** En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Grupos alquilo, alquileo y alcoxi, que contienen la cantidad de átomos de carbono necesaria, pueden ser rectos o ramificados. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2,2-propileno. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexileno, cicloheptileno y ciclooctileno.

**[0013]** "Heteroarilo" es un radical formado a partir de un anillo heteroaromático, por ejemplo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Grupos heteroarilo de interés específicos incluyen piridinilo, pirazolilo, imidazolilo e isoxazolilo.

**[0014]** "Heterociclilo" es un radical formado a partir de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo e imidazolidinilo. Grupos heterociclilo de interés específicos incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo y 2-oxoimidazolidinilo (imidazolidinilo sustituido por = O).

Preferiblemente, R<sup>1</sup> representa un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo<sup>1</sup> y heterociclilo<sup>1</sup>; donde cada grupo cíclico se sustituye, opcionalmente, por entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, fenilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, ciano, heteroarilo<sup>1a</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup>;

y donde cada grupo cíclico se fusiona, opcionalmente, con un anillo bencénico o un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y cuando se sustituye el grupo, la sustitución puede producirse en cualquier lugar en el sistema de anillo opcionalmente fusionado en conjunto.

y donde heterociclilo<sup>1</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup> pueden sustituirse, de forma adicional, por =O;

Más preferiblemente, R<sup>1</sup> se selecciona entre difluorofenilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-ilo, N-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-ilo), 2-(2-oxoimidazolidin-1-ilo), 1,3 -dimetil-1H-pirazol-5-ilo e imidazolilo

R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes;

Preferiblemente, X se selecciona entre CH<sub>2</sub>, un enlace, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> y C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>

Más preferiblemente, X es CH<sub>2</sub> o un enlace.

Preferiblemente, R<sup>2</sup> es H y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes;

Preferiblemente, R<sup>3</sup> se selecciona entre H y C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

Más preferiblemente, R<sup>3</sup> es H.

Preferiblemente, R<sup>4</sup> se selecciona entre fenilo, heteroarilo<sup>4</sup> y heterociclilo<sup>4</sup>

Más preferiblemente, R<sup>4</sup> se selecciona entre metoxifenilo, clorofenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, diclorofenilo, 2,6-difluoro-3metil fenilo, naftilo, benzopirrolidinilo y 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilo

- Más preferiblemente, R<sup>4</sup> se selecciona entre metoxifenilo, clorofenilo, diclorofenilo y 2,6-difluoro-3metil fenilo.

**[0015]** Los diversos modos de realización preferidos de R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y y R<sup>4</sup> no deben leerse de forma aislada; los compuestos particularmente preferidos de la invención incorporarán las fracciones preferidas de una o más de las listas de los modos de realización preferidos descritos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen la adición de ácido y las sales básicas correspondientes.

**[0016]** Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:

1. N-(2,5-difluorobencilo)-6-[[3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)propil]amino]piridazina-3-carboxamida
2. N-(3,5-difluorobencilo)-6-[[3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)propil]amino]piridazina-3-carboxamida
3. N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-6- [[3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]amino]piridazina-3-carboxamida

**[0017]** Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Entre los ejemplos, se incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato,

orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

5 **[0018]** Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Entre los ejemplos, se incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

**[0019]** También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

**[0020]** Para obtener información sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

10 **[0021]** Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante uno o más de tres métodos:

(i) por medio de reacción del compuesto de la fórmula I con el ácido o base deseado;

(ii) por medio de extracción de un grupo protector lábil de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la fórmula I o por medio de apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante la utilización del ácido o base deseado; o

15 (iii) por medio de conversión de una sal del compuesto de la fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o base adecuado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

**[0022]** Las tres reacciones se llevan a cabo, normalmente, en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

20 **[0023]** Los compuestos de la invención pueden encontrarse tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

25 **[0024]** En el alcance de la invención, se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped donde, a diferencia de los solvatos mencionadas anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para obtener más información sobre dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

30 **[0025]** Cuando proceda, las referencias a compuestos de la fórmula I siguientes incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

35 **[0026]** Los compuestos de la invención incluyen la totalidad de los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos), como se definen de aquí en adelante, así como los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I.

40 **[0027]** Como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos de la fórmula I también entran en el alcance de la invención. De ese modo, determinados derivados de los compuestos de la fórmula I, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". En *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association) puede encontrarse más información sobre la utilización de profármacos.

45 **[0028]** Los profármacos según la invención pueden, por ejemplo, producirse mediante la sustitución de funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la fórmula I por diversas fracciones conocidas por los expertos en la materia como "profracciones", como se indica, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

**[0029]** Algunos ejemplos de profármacos según la invención, incluyen

50 (i) cuando el compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (I) se sustituye por (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo;

(ii) cuando el compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad alcohólica (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohólica del compuesto de la fórmula I se sustituye por (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoiloximetil; y

5 (iii) cuando el compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad aminica primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad aminica del compuesto de la fórmula I se sustituye/n por (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcanoil.

**[0030]** En las referencias mencionadas anteriormente, pueden encontrarse más ejemplos de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos.

10 **[0031]** Asimismo, determinados compuestos de la fórmula I pueden, por sí solos, actuar como profármacos de otros compuestos de la fórmula I.

**[0032]** En el alcance de la invención, también se incluyen metabolitos de compuestos de la fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención, incluyen

15 (i) cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);

(ii) cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxilo del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> -> -NHR<sup>1</sup> o -NHR<sup>2</sup>);

20 (iv) cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR<sup>1</sup> -> -NH<sub>2</sub>);

(v) cuando el compuesto de la fórmula I contiene una fracción fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

25 (vi) cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH<sub>2</sub> -> COOH).

30 **[0033]** Los compuestos de la fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden encontrarse como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula I contiene un grupo alqueno o alquénico, son posibles los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de energía baja, puede producirse la isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede adoptar la forma de tautomería de protón en compuestos de la fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o de la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen una fracción aromática. Por consiguiente, un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

35 **[0034]** En el alcance de la presente invención, se incluye la totalidad de estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos los compuestos que presentan más de un tipo de isomería, así como mezclas de uno o más de los mismos. También se incluye la adición de ácido o las sales básicas, donde el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

40 **[0035]** Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

**[0036]** Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o una resolución de la mezcla racémica (o la mezcla racémica de una sal o derivado) mediante la utilización, por ejemplo, de cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC, por sus siglas en inglés).

45 **[0037]** De forma alternativa, la mezcla racémica (o un precursor racémico) puede reaccionarse con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en caso de que el compuesto de la fórmula I contenga una fracción ácida o básica, una base o un ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tártrico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el/los enantiómero/s puro/s correspondiente/s con medios conocidos por  
50 un experto en la materia.

**[0038]** Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) en forma enantioméricamente enriquecida mediante la utilización de cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene entre un 0 y un 50 % en volumen de isopropanol, normalmente entre un 2 % y un 20 %, y entre un 0 y un 5 % en volumen de una alquilamina, normalmente un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluido permite la mezcla enriquecida.

**[0039]** Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia -véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds*, de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

5 **[0040]** La presente invención incluye la totalidad de los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en la que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa distinto de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza.

10 **[0041]** Entre los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención, se incluyen los isótopos de hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$  y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

15 **[0042]** Diversos compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en los tejidos de fármacos y/o sustratos. El tritio de los isótopos radioactivos, es decir,  $^3\text{H}$ , y el carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin teniendo en cuenta su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

**[0043]** La sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede permitir diversas ventajas terapéuticas debido a una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* mayor o menos requisitos de dosis y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

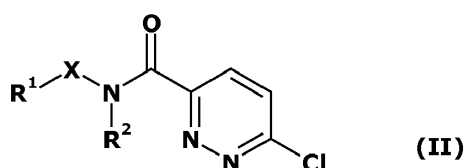
20 **[0044]** La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para analizar la ocupación del receptor de sustrato.

25 **[0045]** Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I pueden, por lo general, prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos mediante la utilización de un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

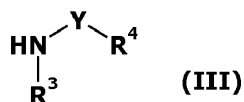
**[0046]** Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

30 **[0047]** Todos los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación o mediante los métodos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca cualquiera de estos procesos o más para preparar los compuestos de la fórmula (I), además de cualquier intermedio innovador utilizado en los mismos.

**[0048]** Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse reaccionando un compuesto de la fórmula II,



35 donde X,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se define anteriormente, con una amina de la fórmula III

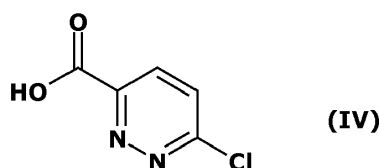


donde Y,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se define anteriormente.

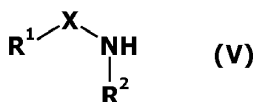
40 **[0049]** Normalmente, la cloropiridazina de la fórmula II se trata con una solución de la amina de la fórmula III en presencia de una base en un solvente orgánico a una temperatura elevada durante 48 horas. Preferiblemente, la cloropiridazina de la fórmula II se trata con 3 equivalentes de la amina de la fórmula III. Los solventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido anhidro. Una base preferida es N,N-diisopropiletilamina. Una temperatura adecuada para la reacción es 60 °C.

**[0050]** Los compuestos de la fórmula III, bien están disponibles en el mercado, bien pueden prepararse según métodos sintéticos conocidos.

45 **[0051]** Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse acoplado el compuesto de la fórmula IV,



con un compuesto de la fórmula V,



donde X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define anteriormente.

- 5 **[0052]** Normalmente, el ácido de la fórmula IV se activa con reactivos como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, 1,1'-carbonilo diimidazola (DCI), ácido cíclico anhídrido 1-propanofosfónico, 1-hidroxibenzotriazol hidrato, opcionalmente en presencia de un catalizador como N,N-dimetilformamida y, a continuación, el ácido activado intermedio se trata con la amina de la fórmula V en un solvente orgánico a temperatura ambiente. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula IV se trata con 1,1 equivalentes de DCI en N,N-dimetilformamida anhidra durante 120 minutos y, a continuación, se añade la amina de la fórmula V (1 equivalente) en N,N-dimetilformamida. Preferiblemente, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas.

**[0053]** El compuesto de la fórmula IV está disponible en el mercado y se conoce en la literatura. Los compuestos de la fórmula V están disponibles en el mercado, se conocen en la literatura o están disponibles mediante la utilización de técnicas conocidas.

- 15 **[0054]** A los expertos en la materia, les resultará obvio que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede conseguirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', de Theorora Greene y Peter Wuts (tercera edición, 1999, John Wiley and Sons).

- 20 **[0055]** La invención también da a conocer un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización como medicamento.

- 25 **[0056]** La invención también da a conocer un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluidos el dolor postoperatorio y tipos de dolor mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la espina dorsal, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluidos el dolor asociado al cáncer, el dolor dorsal y el dolor orofacial.

- 30 **[0057]** La invención también da a conocer un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre; cáncer (incluidos el cáncer ovárico, el cáncer de próstata y el cáncer de mama), aterosclerosis, trombosis, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos intestinales funcionales, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor asociado a la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefalagia histamínica y tensional, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, causalgia y afecciones asociadas a la disfunción del tracto urinario inferior.

- 35 **[0058]** La invención también da a conocer un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de enfermedades fibróticas, incluidas la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrosis endomiocárdica, la fibrosis mediastínica, la mielofibrosis, la fibrosis retroperitoneal, la fibrosis sistémica nefrogénica, la enfermedad de Crohn, el queloide, el infarto de miocardio antiguo, la esclerodermia/esclerosis sistémica, la aterosclerosis y la capsulitis adhesiva.

- 40 **[0059]** La invención también da a conocer una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, así como un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La formulación farmacéutica también puede comprender uno o más principios activos adicionales para el tratamiento de un trastorno mencionado anteriormente.

- 45 **[0060]** La invención también da a conocer un kit farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, así como uno o más principios activos adicionales, como preparación combinada para administración por separado, simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno mencionado anteriormente.



**[0061]** La invención también da a conocer un método de tratamiento de un trastorno mencionado anteriormente en un mamífero (especialmente, un humano), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, según se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento.

5 **[0062]** Los compuestos de la invención previstos para su utilización farmacéutica pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o láminas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Con esta finalidad, puede utilizarse el secado por microondas o por radiofrecuencia.

10 **[0063]** Pueden administrarse solos o en combinación con otro u otros compuestos de la invención o en combinación con otro u otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Por lo general, se administrarán como formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En el presente documento, el término "excipiente" se utiliza para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, así como la naturaleza de la forma galénica.

**[0064]** A los expertos en la materia, les resultarán evidentes las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

## 20 ADMINISTRACIÓN ORAL

**[0065]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede conllevar la deglución, de modo que el compuesto entre por el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual, por medio de la cual el compuesto entra en el corriente sanguíneo directamente desde la boca.

25 **[0066]** Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluidas con relleno de líquido), caramelos masticables, multiparticulados y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, esprays y formulaciones líquidas.

30 **[0067]** Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras y, normalmente, comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, así como uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

35 **[0068]** Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas galénicas de disolución rápida y de desintegración rápida, tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

40 **[0069]** En lo que se refiere a las formas galénicas en comprimido, en función de la dosis, el fármaco puede constituir entre un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma galénica, más normalmente entre un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma galénica. Además del fármaco, los comprimidos contienen, por lo general, un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida por alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Por lo general, el desintegrante comprenderá entre un 1 % en peso hasta un 25 % en peso, preferiblemente entre un 5 % en peso hasta un 20 % en peso de la forma galénica.

45 **[0070]** Por lo general, los aglutinantes se utilizan para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

**[0071]** Los comprimidos también pueden, opcionalmente, comprender agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, así como deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre un 0,2 % en peso hasta un 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender entre un 0,2 % en peso hasta un 1 % en peso del comprimido.

55 **[0072]** Por lo general, los comprimidos también contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con

laurilsulfato de sodio. Por lo general, los lubricantes comprenden entre un 0,25 % en peso hasta un 10 % en peso, preferiblemente entre un 0,5 % en peso hasta un 3 % en peso del comprimido.

**[0073]** Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

5 **[0074]** Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, entre aproximadamente un 10 % en peso hasta aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, entre aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, entre aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de desintegrante y entre aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de lubricante.

10 **[0075]** Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimido o partes de las mezclas pueden, de forma alternativa, granularse en húmedo, en seco o en fundido, solidificarse en fundido o extruirse antes de fabricar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede revestirse o no; incluso puede encapsularse.

15 **[0076]** La formulación de comprimidos se analiza en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

20 **[0077]** Normalmente, las láminas orales consumibles para utilización humana o veterinaria son formas galénicas de lámina fina solubles en agua o hinchables en agua flexibles que pueden disolverse o adherirse a las mucosas rápidamente y, normalmente, comprenden un compuesto de la fórmula I, un polímero de formación de lámina, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden cumplir más de una función.

25 **[0078]** El compuesto de la invención puede ser soluble en agua o insoluble. Normalmente, un compuesto soluble en agua comprende entre un 1 % en peso hasta un 80 % en peso, más normalmente entre un 20 % en peso hasta un 50 % en peso, de los solutos. Compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, normalmente hasta un 88 % en peso de los solutos. De forma alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse en forma de gránulos multiparticulados.

**[0079]** El polímero de formación de lámina puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y, normalmente, se encuentra presente en el rango de un 0,01 hasta un 99 % en peso, más normalmente en el rango de un 30 hasta un 80 % en peso.

30 **[0080]** Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrigerantes, cosolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, surfactantes y agentes enmascarantes del sabor.

**[0081]** Normalmente, las láminas de acuerdo con la invención se preparan mediante secado evaporativo de láminas acuosas finas aplicadas sobre un soporte de apoyo o papel desgarrables. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, normalmente un secador-revestidor o mediante liofilización o al vacío.

35 **[0082]** Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

40 **[0083]** En el documento de patente N.º 6,106,864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, de Verma *et al* (2001), puede profundizarse sobre otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de energía elevada y partículas osmóticas y recubiertas. En el documento de patente WO 00/35298 se describe la utilización de chicle para conseguir la liberación controlada.

#### ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

45 **[0084]** Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el corriente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen agujas (incluidas las microagujas), los inyectores, los inyectores sin aguja y las técnicas de infusión.

50 **[0085]** Normalmente, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes amortiguadores (preferiblemente con un pH entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse, de forma más adecuada, como una solución no acuosa estéril o como una forma secada para utilizarse junto con un vehículo adecuado, tal como un agua estéril sin pirógenos.

**[0086]** La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente mediante la utilización de técnicas farmacéuticas conocidas por los expertos en la materia.

5 **[0087]** La solubilidad de los compuestos de la invención utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante la utilización de técnicas de formulación adecuadas, tal como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

10 **[0088]** Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como depósito implantado que suministre una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de dichas formulaciones incluyen estents revestidos de fármaco y microesferas de ácido poli(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

#### ADMINISTRACIÓN TÓPICA

15 **[0089]** Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos secantes, apósitos, espumas, láminas, parches transdérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 20 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

**[0090]** Otros medios de administración tópica incluyen suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej., Powderject™, Bioject™, etc.).

25 **[0091]** Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

#### ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRNASAL

30 **[0092]** Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por vía inhalatoria, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solos, mezclados, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o a modo de partícula de componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o a modo de spray en aerosol desde un recipiente, bomba, aerosol o pulverizador a presión (preferiblemente, un pulverizador que utilice la electrodinámica para producir una nube fina) o nebulizador, con o sin la utilización de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para la vía intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

35 **[0093]** El recipiente, bomba, aerosol, pulverizador o nebulizador a presión contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del activo, un propulsor o unos propulsores como solvente y un surfactante opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

40 **[0094]** Antes de su utilización en un polvo seco o formulación de suspensión, el fármaco se microniza hasta conseguir un tamaño adecuado para su suministro por vía inhalatoria (normalmente, menos de 5 micras). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de molienda adecuado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluidificado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

45 **[0095]** Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su utilización en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente lo segundo. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

50 **[0096]** Una formulación de solución adecuada para su utilización en un atomizador que utiliza la electrodinámica para producir una nube fina puede contener entre 1 µg y 20 mg del compuesto de la invención por activación y el volumen de activación puede variar ente 1 µl y 100 µl. Una formulación habitual puede comprender un compuesto de la fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Entre los solventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol, se incluye el glicerol y el polietilenglicol.

**[0097]** Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódico, a las formulaciones de la invención previstas para su administración por vía intranasal o inhalatoria.

5 **[0098]** Las formulaciones para administración por vía intranasal o inhalatoria pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada, mediante la utilización, por ejemplo, de PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

10 **[0099]** En caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la dosis se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se organizan para administrar, normalmente, una dosis medida o "aspiración" que contiene entre 1 y 10.000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total se situará, normalmente, en el rango de 1 µg a 10 mg, que puede administrarse en una única dosis o, más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

#### ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

15 **[0100]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao constituye una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas, según proceda.

**[0101]** Las formulaciones para administración por vía rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

#### ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

20 **[0102]** Los compuestos de la invención también pueden administrarse en el ojo u oído directamente, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en suero fisiológico estéril isotónico con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen ungüentos, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (p. ej., silicona), obleas, lentes y sistemas de particulado o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como  
25 ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden suministrarse mediante iontoforesis.

30 **[0103]** Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

#### OTRAS TECNOLOGÍAS

35 **[0104]** Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados correspondientes o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su utilización en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

40 **[0105]** Los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son, por lo general, útiles para la mayoría de formas galénicas y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizador. Entre las más utilizadas con estos fines se encuentran las ciclodextrinas alfa, beta y gamma; en los documentos de solicitud de patente nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148 pueden encontrarse ejemplos de las mismas.

#### KIT DE COMPONENTES

45 **[0106]** Puesto que puede desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, en el alcance de la presente invención se contempla que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse, de forma conveniente, en forma de kit adecuado para la administración simultánea de las composiciones.

50 **[0107]** Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas por separado, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, así como medios para retener dichas composiciones por separado, tales como un envase, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el blíster familiar utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

**[0108]** El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de distintas formas galénicas, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para la administración de las composiciones por separado en intervalos de dosis distintos o para valorar las composiciones por separado entre sí. Para facilitar su cumplimiento, el kit normalmente comprende instrucciones para su administración y puede proporcionarse junto con una denominada ayuda mnemotécnica.

**[0109]** Ejemplos de principios activos adicionales que pueden formar parte de una formulación o kit farmacéutico de acuerdo con la presente invención, particularmente para el tratamiento del dolor o de trastornos relacionados con el dolor, incluyen:

- 5 • un modulador de canal Nav1.7, tal como un compuesto expuesto en el documento de patente WO 2009/012242;
- 10 • un modulador Nav1.3 (p. ej., como el expuesto en el documento de patente WO2008/118758); o un modulador Nav1.8 (p. ej., como el expuesto en el documento de patente WO 2008/135826, más particularmente N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- 15 • un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o la(s) vía(s) aguas abajo mediada(s) mediante señalización del NGF (p. ej., tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- 20 • un compuesto que aumenta la concentración de endocanabinoide, tal como un compuesto con actividad inhibitoria de amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés) en particular los expuestos en el documento de patente WO 2008/047229 (p. ej. N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benzilideno)piperidina-1-carboxamida);
- 25 • un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 30 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, por sus siglas en inglés), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etolodaco, fenfubén, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- 35 • un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o triopental;
- una benzodiazepina que tenga una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista H<sub>1</sub> que tenga una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- 40 • un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 45 • un antagonista receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinona, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinecarboxílico, bupidino, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluido un antagonista NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4 (3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperindinil]-1-hidroxi-etil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 50 • un alfa adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicinina (NK), en particular, un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-

- morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metiolamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 5
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
  - un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
  - un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- 10
- un agonista del receptor vaniloide (p. ej., resiniferatoxina) o un antagonista del receptor vaniloide (p. ej., capsazepina);
- 15
- un beta adrenérgico, tal como propranolol;
  - un anestésico local, tal como mexiletina;
  - un corticoesteroide, tal como dexametasona;
  - un agonista o antagonista del receptor 5-HT, en particular un agonista 5-HT<sub>1B/1D</sub>, tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 20
- un antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinemetanol (MDL-100907);
  - un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como ondansetrón;
  - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 25
- Tramadol®;
  - un inhibidor de PDEV, como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazina-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 30
- un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptilo]-metilamina, ácido (3S, 4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R) -3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 35
- antagonista del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR1) subtipo 1;
- 40
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 45
- inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión,
- 50

nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina selectivo tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

- 5 • un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de la venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de la clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- 10 • un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés), tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinecarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridinecarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- 15 • un inhibidor de la acetilcolinesterasa, tal como donepezilo;
- un antagonista de prostaglandina E<sub>2</sub> subtipo 4 (EP4, por sus siglas en inglés) tal como ácido N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino)-carbonil]-4-metilbenzenesulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- un inhibidor de sintasa de prostaglandina E tipo 1 microsómico (mPGES-1, por sus siglas en inglés);
- 20 • un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub>, tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanecarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870; y
- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504).

25 **[0110]** Ejemplos de principios activos adicionales que pueden formar parte de una formulación o kit farmacéutico de acuerdo con la presente invención, particularmente para el tratamiento del cáncer, incluyen:

- un compuesto de platino antitumoral, tal como cisplatino o carboplatino;
- un modulador selectivo de receptores de estrógenos o contra el estrógeno, tal como tamoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno o nafoxideno; y
- 30 • un inhibidor de la tirosina quinasa, tal como afatinib, imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, crizotinib o lapatinib.

### POSOLOGÍA

35 **[0111]** Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención se sitúa, habitualmente, en el rango de 0,5 mg hasta 3000 mg en función, obviamente, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre 3 mg hasta 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente desde 0,5 mg hasta 500 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a juicio del médico, situarse fuera del rango habitual determinado en la presente memoria.

40 **[0112]** Estas dosis están basadas en un ser humano medio con un peso entre 60 kg y 70 kg. El médico será capaz de determinar con facilidad las dosis para los sujetos cuyo peso se sitúe fuera de este rango, tal como niños y ancianos.

**[0113]** Para que no quede lugar a dudas, las referencias en la presente memoria a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

### **Actividad biológica**

45 **[0114]** La actividad biológica de los compuestos de la invención puede medirse mediante la utilización del ensayo que se describe a continuación.

### Ensayo FS-3

50 **[0115]** La autotaxina (ATX) convierte la lisofosfatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (LPA) por medio de su actividad de lisofosfodiesterasa (lisoPLD). FS-3 es una LPC análoga que se conjuga tanto con un fluoróforo como con un inhibidor de la fluorescencia. En su estado nativo, el inhibidor de la fluorescencia interfiere con la fluorescencia del fluoróforo. Una vez que la autotaxina haya escindido FS-3, el fluoróforo se libera del inhibidor

de la fluorescencia, lo que da lugar a un aumento de la fluorescencia. Por lo tanto, el aumento de la fluorescencia es una medida de la actividad de ATX. Cualquier compuesto que inhiba la actividad de la autotaxina presentará menos fluorescencia leído en presencia de FS-3, que podría medirse mediante análisis fluorimétrico. Véase el documento de patente US 7,989,663.

5 **[0116]** Echelon Biosciences, Logan, Utah, EE. UU. [<http://echelon-inc.com/>, consultado el 6 de octubre de 2011] dispone de kits de cribado de inhibición de autotaxina. Mediante la utilización de los métodos de Gierse *et al* ["A novel autotaxin inhibitor reduces lysophosphatidic acid levels in plasma and the site of inflammation", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol 334(1), 310-317 (2010), véase en particular la página 312, líneas 4-14], puede medirse la potencia de los compuestos de la invención como inhibidores de la enzima  
10 autotaxina humana (como valores IC<sub>50</sub>).

**[0117]** El ensayo FS-3 para identificar los inhibidores de ATX se llevó a cabo de la siguiente manera: se añadieron 3 µl de inhibidor estándar (denominado PF-8380 en Gierse *et al*, anteriormente) y compuestos de ensayo a una placa de ensayo. En cada pocillo del ensayo, con compuestos de ensayo o estándar, se añadieron  
15 24 µl de enzima autotaxina humana (2 nM). A continuación, se centrifugó la placa de ensayo a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Después del periodo de incubación, se interpretó cada placa en una lector de placas de fluorescencia (Spectra Max M5: excitación: 494nm y emisión: 520nm) y los valores IC<sub>50</sub> se obtuvieron a partir de la inhibición de la fluorescencia de FS-3 (como se describe anteriormente).

**[0118]** La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

**[0119]** La totalidad de los materiales de partida está disponible en el mercado o se describe en la literatura. La  
20 totalidad de las temperaturas se encuentra en °C. La cromatografía en columna por desorción súbita se llevó a cabo mediante la utilización de gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). "R<sub>f</sub>" representa la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del solvente en una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron mediante la utilización de un aparato Gallenkamp MPD350 y no están  
25 corregidos. La RMN se llevó a cabo mediante la utilización de un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova 400 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. La espectrometría de masas se llevó a cabo mediante la utilización de un espectrómetro de masas con electrospray de cuadrupolo simple Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI.

**[0120]** Pueden utilizarse las siguientes abreviaturas y definiciones:

30	APCI	ionización química a presión atmosférica
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
	CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
	DMSO	dimetilsulfóxido deuterado
	δ	desplazamiento químico
35	d	Doblete
	DAD	Detector de diodos en fila
	ESCI	ionización química por electrospray
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LRMS	espectro de masa de baja resolución
40	LCMS	espectro de masa de cromatografía líquida
	M	molar
	m	multiplete
	mg	miligramos
	MHz	megahercio
45	min	minutos
	mL	mililitros
	µL	microlitros
	mmol	milimoles
	mol	moles
50	MS	espectrometría de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	q	cuarteto
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención
	s	singulete
55	t	triplete
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	SFC	cromatografía de fase crítica/líquida



**[0121]** En los casos en los que los compuestos se han analizado mediante LCMS, se ha utilizado un sistema Waters Acquity LCMS con:

- Modelo de espectrómetro de masas: Waters ZQ  
 Modo de ionización: API-ES  
 5 Polaridad: Positiva  
 Detectores: UV - Acquity PDA; Varian ELSD (detector de dispersión de luz evaporativa)

Sistema de cromatografía

**[0122]**

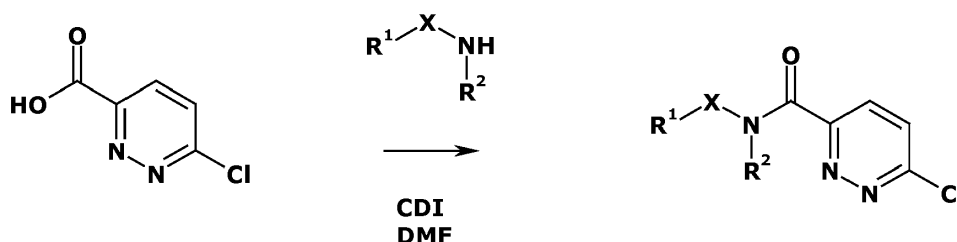
- A: ácido fórmico en agua al 0,1 %  
 10 B: ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 %  
 Columna: Acquity CSH C18 50 x 2,1 mm con partículas de tamaño de 1,7 micras.  
 Gradiente: 95-5 % A durante 1,12 min, 0,43 min de retención, 1 mL/min  
 UV: 210 nm - 225 nm PDA  
 Temperatura: 50 °C

15 **Ejemplos 1, 2 y 5**

**[0123]** Los compuestos de los ejemplos expuestos en la tabla 1, que aparece a continuación, se prepararon en el proceso de dos etapas que se muestra a continuación mediante la utilización de los materiales de partida de amina adecuados.

**Etapas 1:**

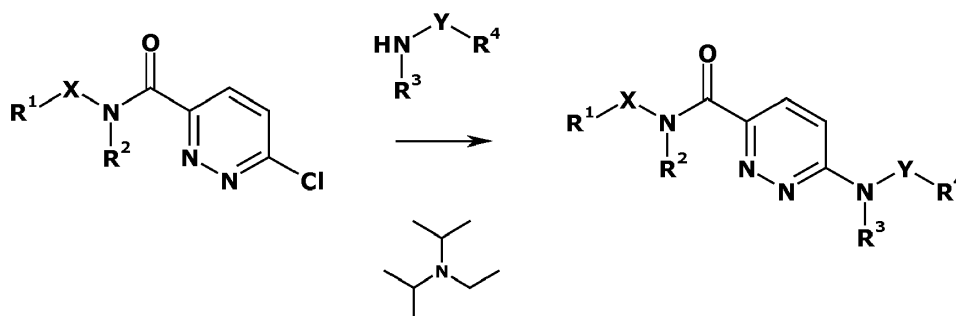
20 **[0124]**



- [0125]** Se añadió una solución de carbonildiimidazol (CDI, 165  $\mu$ L, 1,0 M en N,N-dimetilformamida, 0,165 mmol) a una solución de ácido 3-cloropiridazin-6-carboxílico (300  $\mu$ L, 0,5 M en N,N-dimetilformamida, 0,15 mmol) en un vial. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de la amina relevante (300  $\mu$ L, 0,5 M en N,N-dimetilformamida, 0,15 mmol) y se agitaron los viales a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó la reacción hasta sequedad en vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo (2,5 mL) y agua (2 mL). Se separaron las capas y se evaporó la capa orgánica, y se utilizó el residuo sin purificación adicional en la etapa posterior.
- 25

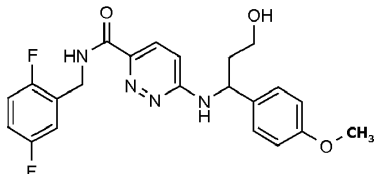
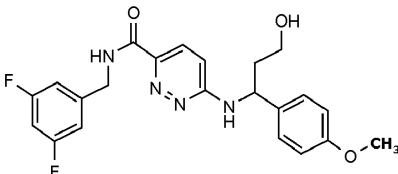
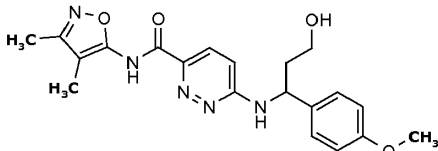
**Etapas 2:**

30 **[0126]**



- [0127]** Se añadió una solución de la amina relevante (900  $\mu$ L, 0,5 M en dimetilsulfóxido, 0,45 mmol) al residuo de la etapa 1. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (60  $\mu$ L, 2,3 equivalentes) y se agitó y se calentó a 60 °C la mezcla de reacción durante 48 horas. Se añadió dimetilsulfóxido (0,6 mL) y se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC para proporcionar los compuestos de título.
- 35

Tabla 1

Ejemplo N.º	Estructura/Nombre	Tiempo de retención LCMS	Masa detectada LCMS
1	 <p>N-(2,5-difluorobencilo)-6-([3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]amino)piridazina-3-carboxamida</p>	0,53 min	429 (MH+)
2	 <p>N-(3,5-difluorobencilo)-6-([3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]amino)piridazina-3-carboxamida</p>	0,53 min	429 (MH+)
5	 <p>N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-6-([3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil]amino)piridazina-3-carboxamida</p>	0,47 min	398 (MH+)

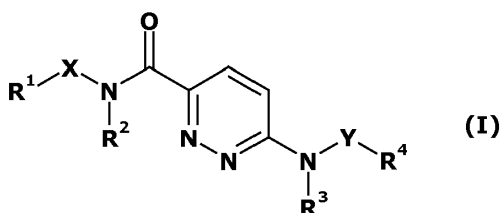
**Ejemplo 15**

5 [0128] Se sometieron a ensayo los compuestos de los ejemplos en el ensayo Autotaxina FS3 descrito anteriormente, con los siguientes resultados:

Ejemplo N.º	IC <sub>50</sub> (nM)
1	14,0 (3,53-55,7 n=2)
2	24,9 (8,60-72,1 n=4)
5	69,5 (69,2-69,9 n=2)

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I,

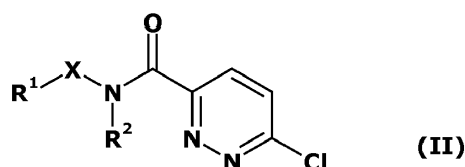


donde:

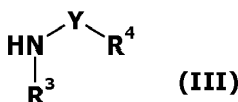
- 5           R<sup>1</sup> representa un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo<sup>1</sup>, heterociclilo<sup>1</sup> y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo; donde cada grupo cíclico se sustituye, opcionalmente, por entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, fenilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, ciano, heteroarilo<sup>1a</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup>;
- 10           y donde cada grupo cíclico se fusiona, opcionalmente, con un anillo bencénico o un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y cuando se sustituye el grupo, la sustitución puede producirse en cualquier lugar en el sistema de anillo opcionalmente fusionado en conjunto; y donde heterociclilo<sup>1</sup> y heterociclilo<sup>1a</sup> pueden sustituirse, de forma adicional, por =O;
- 15           X representa un enlace o C<sub>1-6</sub> alquileno (que puede ser recto o ramificado);  
R<sup>2</sup> representa H o C<sub>1-6</sub> alquilo;  
R<sup>3</sup> representa H o C<sub>1-6</sub> alquilo;  
Y representa CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);  
R<sup>4</sup> representa un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo<sup>4</sup>, heterociclilo<sup>4</sup> y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo;
- 20           donde cada grupo cíclico se sustituye, opcionalmente, por entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 átomos de halógeno, fenilo, C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido por fenilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi sustituido opcionalmente por 1-3 átomos de halógeno, ciano, heteroarilo<sup>4a</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup>;
- 25           y donde cada grupo cíclico se fusiona, opcionalmente, con un anillo bencénico o un anillo heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contienen entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y cuando se sustituye el grupo, la sustitución puede producirse en cualquier lugar en el sistema de anillo opcionalmente fusionado en conjunto; y donde heterociclilo<sup>4</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup> pueden, de forma adicional, sustituirse por =O; heteroarilo<sup>1</sup>, heteroarilo<sup>1a</sup>, heteroarilo<sup>4</sup> y heteroarilo<sup>4a</sup> representan, de forma independiente, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S); y heterociclilo<sup>1</sup>, heterociclilo<sup>1a</sup>, heterociclilo<sup>4</sup> y heterociclilo<sup>4a</sup> representan, de forma independiente, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos (seleccionados entre N, O y S);
- 30           y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.
- 35           2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> representa fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde X representa CH<sub>2</sub> o un enlace y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>2</sup> representa H y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes,
- 40           5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>3</sup> representa H y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>4</sup> representa fenilo sustituido en la posición 4 por metoxi, un átomo de halógeno, metilo o etilo y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables correspondientes.
- 45           7. Compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente, para su utilización como medicamento.
- 50           8. Compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente, para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, osteoartritis, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluidos el dolor postoperatorio y tipos de dolor mixto que

implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la espina dorsal, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluidos el dolor asociado al cáncer, el dolor dorsal y el dolor orofacial.

- 5
9. Compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente, para su utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre: cáncer (incluidos el cáncer ovárico, el cáncer de mama y el cáncer de próstata), aterosclerosis, trombosis, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos intestinales funcionales, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor asociado a la dismenorrea, dolor pélvico, 10 cistitis, pancreatitis, migraña, cefalagia histamínica y tensional, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, causalgia y afecciones asociadas a la disfunción del tracto urinario inferior.
- 15
10. Compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente, para su utilización en el tratamiento de enfermedades fibróticas, incluidas la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la fibrosis endomiocárdica, la fibrosis mediastínica, la mielofibrosis, la fibrosis retroperitoneal, la fibrosis sistémica nefrogénica, la enfermedad de Crohn, el queloides, el infarto de miocardio antiguo, la esclerodermia/esclerosis sistémica, la aterofibrosis y la capsulitis adhesiva,
- 20
11. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 25
12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además uno o más principios activos adicionales para su utilización en el tratamiento de un trastorno definido en la reivindicación 8 o la reivindicación 9.
- 30
13. Kit farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente y uno o más principios activos adicionales, como preparación combinada para la administración por separado, simultánea o secuencial para su utilización en el tratamiento de un trastorno definido en la reivindicación 8 o la reivindicación 9.
14. Proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable correspondiente, que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula II,



donde X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula III,



donde Y, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la reivindicación 1.