

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 018**

51 Int. Cl.:

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

**C07D 233/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2010 PCT/US2010/024111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10093930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 10706824 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2395999**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden (3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol**

30 Prioridad:

**13.02.2009 US 152494 P**

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

**09.01.2018**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**GIL, DANIEL W.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

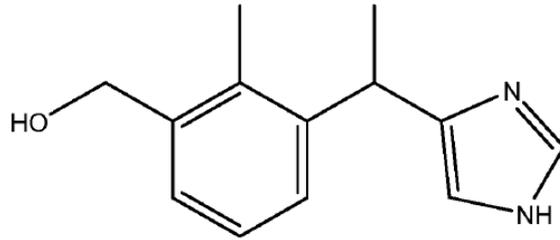
ES 2 649 018 T3

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**

Composiciones farmacéuticas que comprenden (3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol

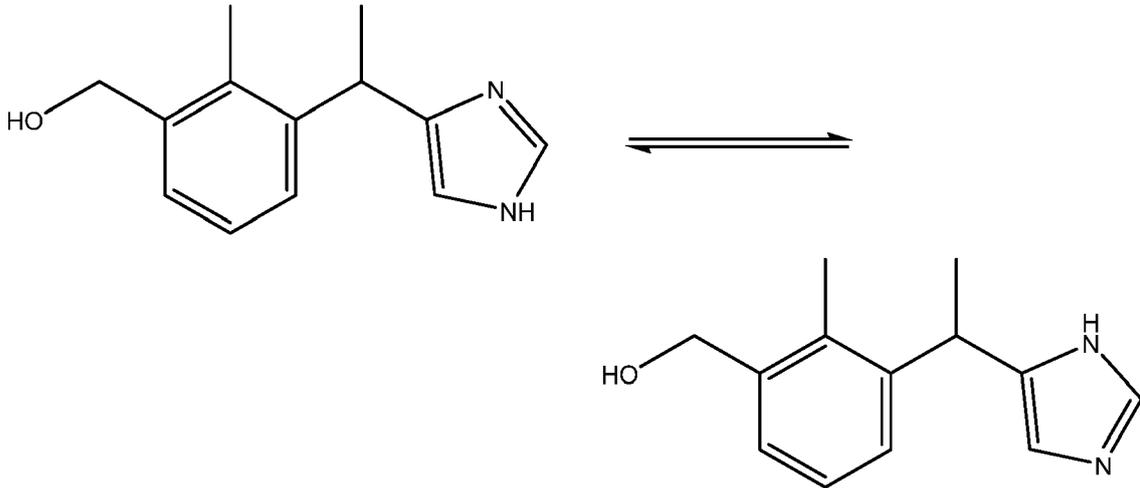
5 Se divulgan en el presente documento compuestos que tienen la estructura



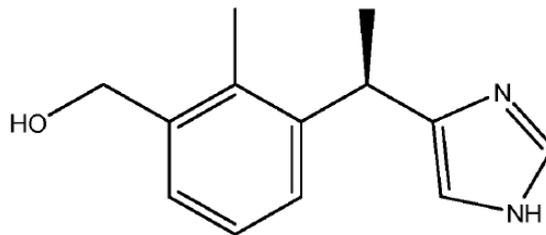
Compuesto I

10

La estructura representada anteriormente incluye las siguientes formas tautoméricas:

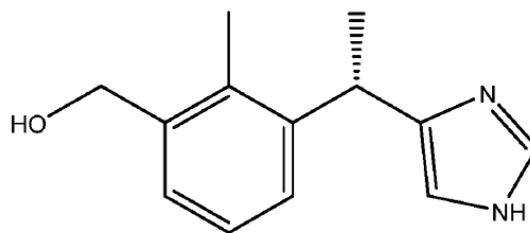


15 El compuesto I es (3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol. Se produce como dos enantiómeros:



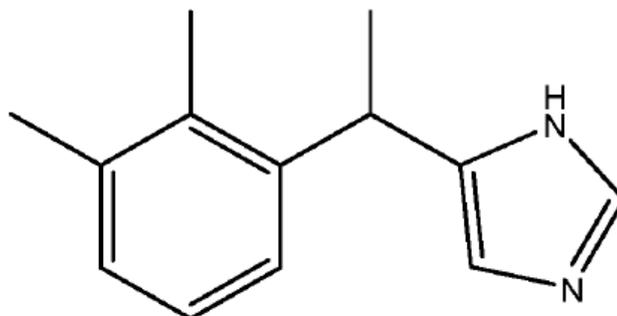
Compuesto II

20



Compuesto III

El compuesto II es (*R*)-(3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol; el compuesto III es (*S*)-(3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol. Estos compuestos se forman mediante la hidroxilación *in vivo* de medetomidina (5-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol):



Compuesto IV

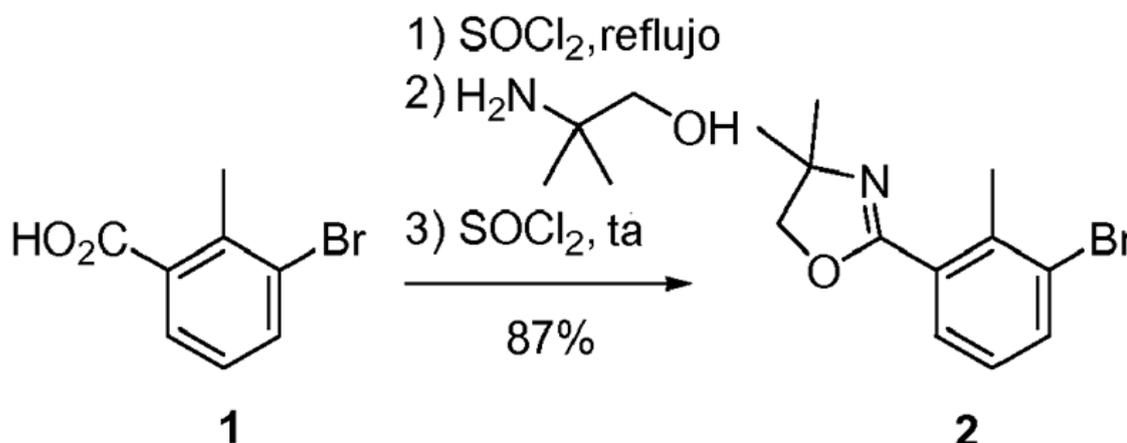
La medetomidina se conoce bien en la técnica. La sal de clorhidrato del enantiómero (*S*) de medetomidina se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial Precedex® para la sedación de pacientes inicialmente intubados y con ventilación mecánica durante tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. La mezcla racémica (medetomidina) se comercializa en los Estados Unidos para su uso en la sedación de animales.

Se conocen metabolitos de medetomidina y dexmedetomidina, y se describen en I. Stoilov, *et al.*, Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups, *J. Heterocyclic Chem.* 30:6, 1645-51 (1993); P.V. Kavanagh *et al.*, Synthesis of possible metabolites of medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]etane}, *J. Chem. Res. Synopses* 4, 152-3 (1993); J. S. Salonen y M. Eloranta, Biotransformation of medetomidine in the rat, *Xenobiotica* 20:5, 471-80 (1990); Y-H Hui *et al.*, Analytical method development for the simultaneous quantitation of dexmedetomidine and three potential metabolites in plasma, *J. Chromatog.*, 762, 281-291 (1997).

Los inventores han descubierto que, mientras que la medetomidina es sedante, de hecho, mientras que los compuestos se comercializan por sus propiedades sedantes, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor crónico sin sedación.

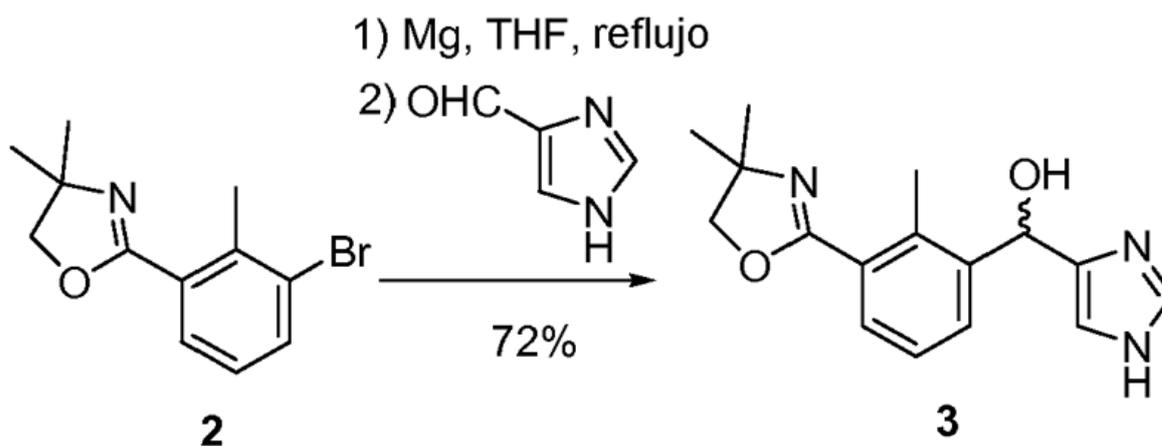
### Síntesis

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse tal como sigue.



Procedimiento: A un matraz de una boca de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se le añadió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico 1 (200 g, 0,93 moles) y cloruro de tionilo (202 ml, 2,79 moles). Se conectó el reactor a un lavador químico de disolución de NaOH acuosa (la cantidad de NaOH no se enumeró anteriormente) y se calentó hasta 76°C durante 90 min. En ese momento, todo el sólido se había disuelto. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se enfrió el lote hasta temperatura ambiental y se concentró a presión reducida para dar cloruro de 3-bromo-2-metilbenzoílo como un aceite de color marrón claro. Se disolvió este material en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (350 ml) y se transfirió a un embudo de adición. Se añadió gota a gota esta disolución a una disolución de 2-amino-2-metil-1-propanol (182,4 g, 2,05 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,0 l) a lo largo de 45 min.

Durante la adición, se mantuvo la temperatura interna entre 10°C y 20°C mediante enfriamiento con un baño de hielo-agua. Se enjuagó el embudo de adición con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml). Se agitó el lote a temperatura ambiental durante 3 h. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se separaron por filtración las sales y se enjuagó la torta de filtro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l). Se lavó el filtrado con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (500 ml, preparado a partir de 200 g de NaHCO<sub>3</sub> y 1,6 l de agua del grifo) y salmuera (500 ml, preparada a partir de 750 g de NaCl y 1,5 l de agua del grifo). Se secó la fase orgánica separada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (400 g) y se filtró. La transferencia del material y el enjuague de la torta de filtro se completaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l). Se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió lentamente cloruro de tionilo (302 ml, 4,16 moles). Se produjo una reacción exotérmica. Se conectó el reactor a un lavador químico de disolución de NaOH acuosa (la cantidad de NaOH no se enumeró anteriormente) y se agitó el lote durante 2 h tras la finalización de la adición. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se retiró el cloruro de tionilo a presión reducida. Se enfrió el residuo con un baño de hielo-agua. Se añadió lentamente MeOH (100 ml) (muy exotérmico), seguido por disolución de NaOH al 20% en peso (600 ml, preparada a partir de 200 g de NaOH y 0,8 l de agua del grifo). Se determinó que el pH de la mezcla de reacción era de 14. Se añadió agua del grifo (1 l), y se agitó el lote hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos. Se extrajo la mezcla con MTBE (800 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (322 g), y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante paso a través de un tapón de gel de sílice (1 kg de gel de sílice en un embudo de filtro de 3 l cargado con 2 l de hexano) eluido con el 15% de EtOAc/hexano (7,5 l). Los primeros 5,5 l de eluyente contenían el compuesto 2. La concentración a presión reducida proporcionó 217 g (87%) de compuesto 2 como un aceite naranja. La HPLC indicó que su pureza era del 96,5A%. CLEM (*m/z*) 268,14 (M<sup>+</sup>+1, <sup>79</sup>Br), 270,03 (M<sup>+</sup>+1, <sup>81</sup>Br). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (6H, s), 2,61 (3H, s), 4,09 (2H, s), 7,06 (1H, dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,9, 28,5 (2C), 68,2, 79,0, 126,7, 126,8, 129,0, 130,3, 134,7, 137,9, 162,3.



Procedimiento: Se equipó un matraz de cuatro bocas de 3 l con una barra de agitación magnética, un termopar, un embudo de adición y un condensador de reflujo con una entrada de N<sub>2</sub>. En el mismo se cargaron virutas de Mg (4,76 g, 0,196 moles) y THF anhidro (20 ml). A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,5 ml) y se realizó una agitación vigorosa durante unos pocos minutos. La activación del Mg se hizo evidente (burbujeo, ennegrecimiento). Se calentó el lote hasta 55°C, y se añadió una disolución de compuesto 2 (50 g, 0,186 moles) en THF anhidro (480 ml) a lo largo de 10 min. Se inició una reacción exotérmica y persistió durante 10 min. La mayor parte del Mg se había disuelto en ese momento y la mezcla se había convertido en una suspensión verdosa. Se continuó el calentamiento a reflujo durante 30 min. Se añadió toda de una vez una disolución de 4(5)-imidazolcarboxaldehído (8,94 g, 0,093 moles) disuelto en THF anhidro (250 ml); se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, se enfrió la mezcla con baño de hielo-agua. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado (500 ml, preparado a partir de 600 g de NH<sub>4</sub>Cl y 1,65 l de agua del grifo), manteniendo la temperatura interna por debajo de 24°C. Tras completarse la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 40 min. Se separaron las fases; se lavó la fase orgánica con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado (250 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro (10 g), se filtró y se concentró a presión reducida. Se agitó el sólido oleoso resultante (75,1 g) con el 10% de EtOAc-hexano (300 ml) durante 1 h. Se extrajo la fase acuosa retenida con EtOAc (500 ml), y se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> (5 g), se filtró y se concentró a presión reducida. Se agitaron sólidos residuales del segundo extracto (3,3 g) con el 10% de EtOAc-hexano (100 ml) durante 1 h. Se filtraron ambos lotes de material agitado y se combinaron, luego se enjuagaron con el 10% de EtOAc-hexano (100 ml). Se secó el sólido combinado a alto vacío para dar 19,1 g (el 72% basándose en 4(5)-imidazolcarboxaldehído) de un polvo blanquecino. El análisis de HPLC indicó que era una mezcla ~4:1 de compuestos 3 y 4. CLEM (*m/z*) 286,14 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,38 (6H, s), 2,33 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,05 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,30 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, d, *J* = 7,6 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 16,2, 28,6 (2C), 67,8, 68,7, 80,5, 118,7, 126,8, 129,7, 130,0, 130,2, 136,1, 136,8, 141,4, 144,0, 166,6.

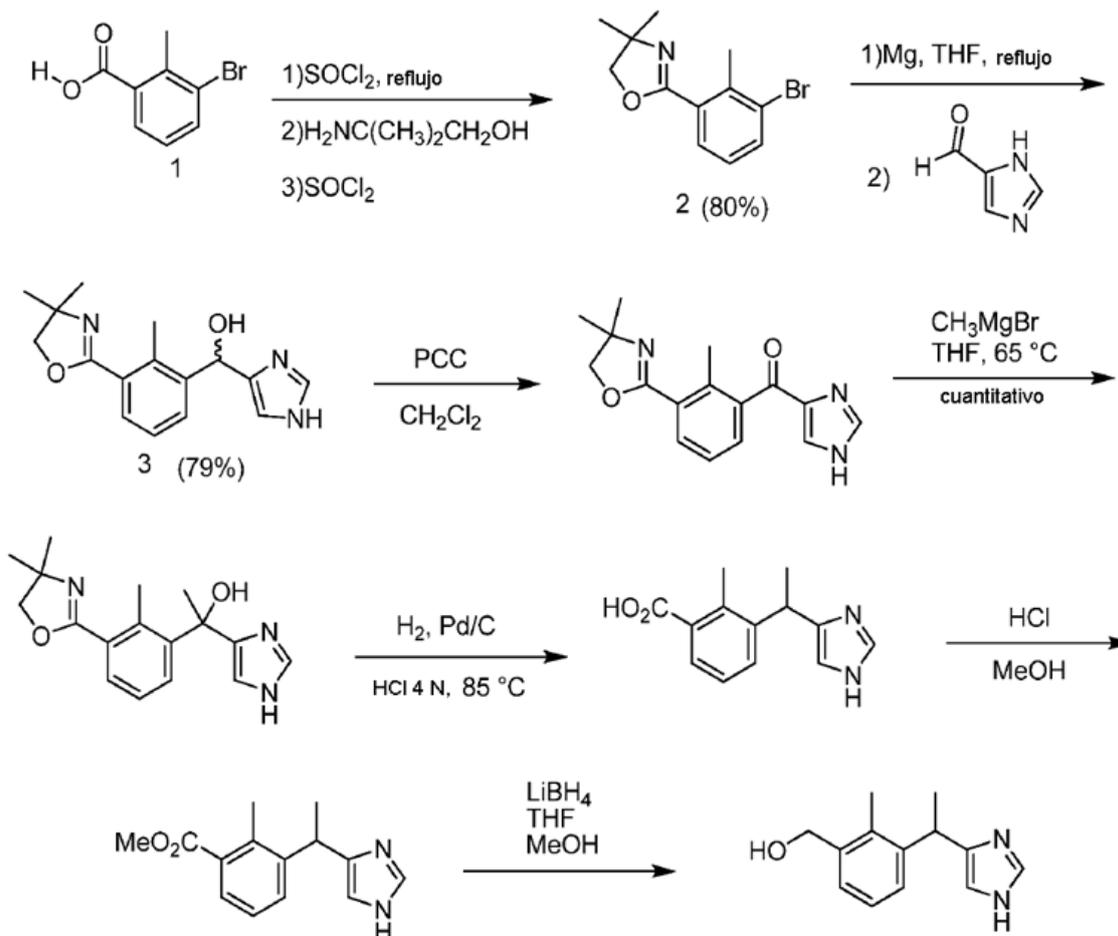




en un vacío por encima de 60°C durante 5 h para dar 730 mg (82%) de compuesto según la fórmula I como un polvo blanco.  $pf=189-195^{\circ}C$ . CLEM ( $m/z$ ) 217,12 ( $M^{+}+1$ ).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,45 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,24 (3H, s), 4,31 (1H, q,  $J = 6,8$  Hz), 4,49 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz), 5,02 (1H, s a), 6,69 (1H, s), 7,00 (1H, d a,  $J = 7,6$  Hz), 7,06 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,17 (1H, d a,  $J = 7,6$  Hz), 7,48 (1H, s), 11,75 (1H, s a).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,4, 21,0, 33,3, 61,9, 116,5, 124,8, 125,1, 125,3, 132,6, 134,7, 140,1, 141,5, 144,0.

5

La síntesis puede resumirse tal como sigue:



10

#### Métodos de uso

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor crónico. "Tratar", tal como se usa en el presente documento, significa tratar médicamente. Incluye administrar un compuesto de la invención para prevenir el dolor así como para aliviar su gravedad.

15

El dolor es de dos tipos: crónico y agudo. Un "dolor agudo" es un dolor de corta duración que tiene una aparición súbita. Un tipo de dolor agudo, por ejemplo, es dolor cutáneo sentido en una lesión en la piel u otros tejidos superficiales, tal como el provocado por un corte o una quemadura. Los nociceptores cutáneos terminan justo por debajo de la piel, y debido a la alta concentración de terminaciones nerviosas, producen un dolor bien definido y localizado de corta duración. "Dolor crónico" es un dolor distinto de un dolor agudo.

20

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor crónico. El dolor crónico incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cefalea, dolor somático, dolor visceral y dolor referido.

25

#### *I. Dolor neuropático*

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor neuropático. El dolor neuropático incluye dolor asociado con neuralgia, desafienciación, síndromes de dolor regional complejo y neuropatía.

30

#### 1. Neuralgia

La neuralgia es un dolor que se propaga a lo largo del recorrido de uno o más nervios específicos, habitualmente sin ningún cambio patológico demostrable en la estructura nerviosa. Las causas de la neuralgia son variadas. Irritación química, inflamación, traumatismo (incluyendo cirugía), compresión por estructuras cercanas (por ejemplo, tumores), e infecciones pueden conducir todos a neuralgia. En muchos casos, sin embargo, la causa se desconoce o no puede identificarse. La neuralgia es más común en personas ancianas, pero puede producirse a cualquier edad. La neuralgia incluye, por ejemplo, neuralgia trigeminal, estenosis espinal, neuralgia posherpética, neuralgia glossofaríngea, dolor asociado con trastornos de atrapamiento de nervios, ciática y dolor facial atípico.

## 2. Desafereenciación

La desafereenciación indica una pérdida de la entrada sensorial de una parte del cuerpo, y puede estar provocada por una interrupción de o bien fibras sensoriales periféricas o bien nervios del sistema nervioso central. El síndrome de dolor por desafereenciación incluye, por ejemplo, dolor tras accidente cerebrovascular, dolor fantasma y paraplejía.

## 3. Síndromes de dolor regional complejo (SDRC)

SDRC es un síndrome de dolor crónico con dos formas. SDRC 1 reemplaza actualmente al término “síndrome de distrofia simpática refleja”. Es un trastorno nervioso crónico que se produce lo más a menudo en los brazos o las piernas tras una lesión menor o importante. SDRC 1 está asociado con dolor intenso; cambios en las uñas, los huesos y la piel; y una sensibilidad aumentada al tacto en la extremidad afectada. SDRC 2 reemplaza al término causalgia, y resulta de una lesión identificada en el nervio.

## 4. Neuropatía

La neuropatía es un cambio funcional o patológico en un nervio y se caracteriza clínicamente por anomalías de neuronas sensoriales o motoras. La neuropatía central es un cambio funcional o patológico en el sistema nervioso central.

La neuropatía periférica es un cambio funcional o patológico en uno o más nervios periféricos. Cualquier condición puede conducir a dolor que puede tratarse mediante los compuestos de la invención.

Algunas causas de neuropatía incluyen trastornos hereditarios, tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich; estados metabólicos o sistémicos, tales como diabetes, deficiencias en la dieta (especialmente deficiencia en vitamina B-12), consumo excesivo de alcohol, uremia y cáncer; y estados infecciosos, tales como SIDA, hepatitis y difteria; exposición a compuestos tóxicos, tales como los disolventes usados en procesos industriales, metales pesados (plomo, arsénico, mercurio, etc.); y quimioterapia.

La neuropatía puede implicar un cambio de función o patológico en un único nervio o grupo de nervios (mononeuropatía) o un cambio de función o patológico que afecta a múltiples nervios (polineuropatía). Otros tipos de neuropatía incluyen neuropatías periféricas generalizadas, axonopatías distales, mielinopatías, neuronopatías y neuropatías por atrapamiento focal, todas de las cuales pueden conducir a dolor crónico que puede tratarse mediante los compuestos de la invención.

### II. Dolor inflamatorio

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor crónico asociado con cualquiera de los siguientes estados: artritis, tal como artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis gotosa, esclerodermia, osteoartritis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante; trastornos del tejido conjuntivo, tales como espondiloartritis y dermatomiositis; lesión, tal como estiramiento de un tejido o una articulación, que da como resultado dolor inflamatorio crónico; infección; neuritis, tales como neuritis braquial y neuropatía retrobulbar; neuritis vestibular; e inflamación de las articulaciones, tal como la provocada por bursitis o tendinitis.

### III. Dolor por cefalea

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor crónico asociado con cualquiera de los siguientes estados de cefalea. Una cefalea (cefalalgia) es un estado de dolor de moderado a intenso en la cabeza. Puede indicar una enfermedad local o sistémica subyacente o ser un trastorno por sí mismo. Los ejemplos de cefaleas incluyen cefalea muscular/miogénica, tal como cefalea tensional; cefalea vascular, tal como migraña, cefaleas en racimos y cefaleas que resultan de una tensión arterial alta; cefaleas por tracción e inflamatorias que resultan de otros trastornos tales como accidente cerebrovascular o infección de los senos; cefalea hormonal; cefalea de rebote (cefaleas por abuso de medicamentos); cefalea por sinusitis crónica; cefalea orgánica; y cefaleas ictales.

### IV. Dolor somático

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor crónico asociado con cualquiera de los siguientes estados de dolor somático: tensión muscular excesiva, tal como la provocada por esguinces o torceduras; trastornos

de movimientos repetitivos, tales como los que resultan del uso excesivo de las manos, las muñecas, los codos y el hombro; trastornos musculares tales como polimiositis, dermatomiositis, lupus, fibromialgia, mialgia, polimialgia reumática, miofasciitis macrofágica y rabdomiólisis; y dolor muscular secundario a trastornos neuromusculares y neurológicos.

5

#### V. Dolor visceral

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar dolor crónico asociado con cualquiera de los siguientes estados de dolor visceral. El dolor visceral proviene de las vísceras del cuerpo, o los órganos. Los ejemplos de dolor visceral incluyen los siguientes: dolor visceral funcional, tal como dolor asociado con síndrome del intestino irritable funcional, dolor abdominal funcional, estreñimiento funcional, dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico funcional y dolor torácico no cardíaco; dolor asociado con inflamación gastrointestinal crónica, tal como gastritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis y gastroenteritis; dolor asociado con cistitis intersticial, infecciones de las vías urinarias, pancreatitis y hernia.

15

#### VI. Alodinia

Las fibras aferentes A (fibras A-beta y A-delta) pueden estimularse a un umbral menor que las fibras C, y parecen estar implicadas en la sensación de dolor crónico. En condiciones normales, una estimulación a umbral bajo de estas fibras (tal como un ligero roce o cosquilleo) no es doloroso. En determinadas condiciones tales como las condiciones tras una lesión nerviosa o en el estado mediado por virus del herpes conocido como zóster la aplicación de incluso un ligero toque o roce con la ropa puede ser muy doloroso. Este estado se denomina alodinia y parece estar mediado al menos en parte por nervios aferentes A-beta. Las fibras C también pueden estar implicadas en la sensación de dolor crónico, pero si es así parece claro que la activación persistente de las neuronas a lo largo del tiempo provoca alguna clase de cambio que da como resultado la sensación de dolor crónico. El dolor crónico asociado con alodinia puede tratarse con los compuestos de la invención.

20

25

#### Formulación y administración

Los compuestos de la invención se formulan como composiciones farmacéuticas. "Composición farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, significa una composición que es adecuada para su administración a pacientes humanos para el tratamiento de una enfermedad. En una realización, por tanto, los compuestos de la invención se formulan como sales farmacéuticamente aceptables e incluyen además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30

35

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserve la actividad del compuesto original y no confiera ningún efecto no deseado o perjudicial adicional al sujeto al que se le administra y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o una sal. Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión mono o polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Pueden prepararse sales orgánicas con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono-, di- y trialquilaminas o etanolaminas. También pueden formarse sales con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable puede formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como un anillo de amina o de piridina.

40

45

Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo tras su administración, y el término debe interpretarse tan ampliamente en el presente documento como se entiende generalmente en la técnica. Generalmente, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el que se convierte.

50

Se divulgan específicamente profármacos de éster de los compuestos divulgados en el presente documento. Aunque no se pretende ser limitativo, un éster puede ser un éster alquílico, un éster arílico o un éster heteroarílico. El término alquilo tiene el significado entendido generalmente por los expertos en la técnica y se refiere a restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Son particularmente útiles los ésteres alquílicos C<sub>1-6</sub>, en los que la parte de alquilo del éster tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y combinaciones de los mismos que tienen desde 1-6 átomos de carbono, etc.

55

60

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía transdérmica, por vía tópica, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía subcutánea, por vía intranasal, por vía intratecal, por vía intramuscular, por vía intravenosa y por vía intrarrectal.

"Excipientes farmacéuticamente aceptables" se refieren a los componentes que comprende el vehículo en el que los compuestos de la invención se administran. Los excipientes son habitualmente inertes. Su selección depende de

65

cómo el fármaco va a administrarse. Los compuestos de la invención pueden confeccionarse como un polvo, una píldora, un comprimido o similar, o como una disolución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

5 Para formas de dosificación sólidas o medicamentos, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, pero no se limitan a, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio de calidades farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden estar no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en la patente estadounidense n.º 4.256.108, n.º 4.166.452 y n.º 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para lograr una liberación controlada.

15 Las formas de dosificación farmacéuticamente administrables líquidas pueden comprender, por ejemplo, una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos útiles en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse puede contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes o humectantes, agentes de tamponamiento del pH y similares. Ejemplos típicos de tales agentes auxiliares son acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Se conocen métodos reales de preparación de tales formas de dosificación, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª edición, 1980. La composición de la formulación que va a administrarse, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles en el presente documento en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a dosis farmacéuticamente eficaces. Tales dosificaciones son habitualmente la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de dolor crónico, esta cantidad sería aproximadamente la necesaria para reducir la molestia provocada por el dolor hasta niveles tolerables. Para adultos humanos tales dosis estarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 - 50 mg/kg/día, y a menudo en el intervalo de 0,05 - 25 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la intensidad del dolor, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del dolor y la vía de administración.

Los fármacos que alivian el dolor más eficaces son también los más fuertemente sedantes. Los compuestos de la invención, en cambio, pueden aliviar eficazmente el dolor a dosis que no son sedantes o sólo mínimamente sedantes. "Sedante", tal como se usa en el presente documento, significa provocar un nivel de sedación que se describiría mediante una puntuación de tres o más en la escala de somnolencia de Stanford. "No sedante" o "mínimamente sedante" significa no provocar más sedación que la que se describiría mediante una puntuación de 3 o menos en la escala de somnolencia de Stanford. En esta medición ampliamente usada del estado de alerta, un paciente se sienta tranquilamente con sus ojos cerrados durante un minuto y luego describe su estado actual de alerta usando una de ocho descripciones, tal como se expone a continuación:

45 Tabla 1

Escala de somnolencia de Stanford

| Puntuación | Descripción  |
|------------|--|
| 1          | Se siente activo, con vitalidad, alerta o muy despierto  |
| 2          | Funciona a altos niveles, pero no al máximo; es capaz de concentrarse                                |
| 3          | Despierto, pero relajado; receptivo pero no completamente alerta                                     |
| 4          | Algo confuso; abatido  |
| 5          | Confuso; pierde interés en permanecer despierto; ralentizado   |
| 6          | Somnoliento, atontado, lucha con el sueño; prefiere estar acostado                                   |
| 7          | Ya no puede luchar con el sueño, comienzo inmediato del sueño; tiene pensamientos parecidos a sueños |
| X          | Dormido  |

50 En una realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 1 en la escala de

somnolencia de Stanford. En otra realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 2 en la escala de somnolencia de Stanford. En otra realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 3 en la escala de somnolencia de Stanford.

A dosis altas los compuestos de la invención son sedantes. Por tanto, en otra realización el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de cuatro o más en la escala de somnolencia de Stanford.

La invención se ilustra adicionalmente a continuación usando los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *Analgesia frente a sedación*

Se sometió a ensayo el compuesto I (mezcla racémica) para determinar su capacidad para aliviar la hipersensibilidad táctil inducida por sulprostona y para determinar sus actividades sedantes a diversas dosis. Se puntuó la hipersensibilidad táctil de 5-6 ratones (que pesaban aproximadamente 25 g) por grupo cada cinco minutos entre 15 y 50 minutos tras la dosificación intraperitoneal con 300 ng/kg (en un volumen de 1 ml/kg) de sulprostona (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI). Se administró por vía intraperitoneal el compuesto I o vehículo 15 minutos antes de la sulprostona.

Se cuantificó la hipersensibilidad táctil puntuando la respuesta de ratones a pasar suavemente un pincel por sus costados, lo que normalmente no es doloroso. Se clasificaron los ratones en la siguiente escala: se les dio una puntuación de "2" a los animales que mostraban respuestas de escape agresivas junto con chillidos y mordiscos al pincel; se les dio una puntuación de "1" a animales que presentaban chillidos moderados con intentos de escapar; y se le dio una puntuación de "0" si el animal no mostraba respuesta a pasar suavemente el pincel. Se sumaron las puntuaciones para generar una puntuación acumulada de 0 a 16 tal como se describe en Minami *et al.*, Pain 57:217-223 (1994). Los ratones tratados con sulprostona tienen normalmente una puntuación de 14 y los ratones tratados con vehículo tienen normalmente una puntuación de 5-6. Los compuestos para el dolor crónico, incluyendo gabapentina y amitriptilina, son activos en este modelo, lo que es consecuente con los efectos en otros modelos de dolor crónico y pacientes con dolor crónico, tal como se describe en Gil DW, Cheevers CV y Donello JE, Br J Pharmacol 153: 769-74 (2008).

Además, se midió la actividad locomotora de 5-6 ratones por grupo en un periodo de cinco minutos 30 minutos tras la dosificación intraperitoneal con el compuesto I. Se determina la actividad automáticamente colocando los ratones en una cámara exploratoria (Omnitech Electronic) que tiene haces de células fotoeléctricas que cruzan la caja que se interrumpen a medida que el animal se mueve. El ordenador analiza este movimiento y registra la actividad total. Se expresó la actividad locomotora en relación con los animales tratados con vehículo como un porcentaje; se calculó la sedación en porcentaje como el 100% menos el tanto por ciento de actividad locomotora. Se realizaron cálculos estadísticos de la significancia para estudios *in vivo* usando una prueba de la t de Student bilateral.

El compuesto I administrado a una dosis de 1 mg/kg era mínimamente sedante y a una dosis de 3 mg/kg era altamente sedante. Ésta era 10 veces mayor que la dosis (0,3 mg/kg) que produjo una reducción en la hipersensibilidad inducida por sulprostona de nuevo hasta niveles de control. Por tanto, el compuesto I reduce el dolor a dosis que no son sedantes.

### Ejemplo 2

#### *Analgesia frente a sedación*

Estudios con el compuesto I y dexmedetomidina muestran que hay un margen de seguridad de >10 veces para la reducción del dolor frente a la sedación con el compuesto I pero que no hay margen para la dexmedetomidina. Muestran además que el compuesto I es ventajoso como agente para aliviar el dolor y puede tomarse de manera sistémica sin la necesidad de administración intravenosa.

### Ejemplo 3

#### *Actividad en un ensayo de FLIPR*

Se evaluaron los compuestos de la invención en un ensayo de FLIPR con el fin de determinar su especificidad para cinco receptores adrenérgicos alfa. El ensayo de FLIPR mide la liberación de calcio intracelular en respuesta a la activación de receptores. Se cargaron previamente las células con un colorante sensible al calcio que emite

fluorescencia en respuesta al calcio. Receptores que activan la proteína G, Gq, provocan la respuesta. Los receptores adrenérgicos alfa, que normalmente se acoplan a Gi, desencadenan un aumento en el calcio intracelular cuando se expresan conjuntamente con una proteína Gq híbrida que contiene un dominio de reconocimiento de receptor Gi, designada Gq/i5 (Conklin *et al.*, Nature 363:274-6 (1993)) o con la proteína G promiscua Ga16.

5 Se realizó el ensayo esencialmente tal como sigue. Se sembraron en placa células HEK 293 que expresan de manera estable un receptor alfa-2 y o bien la proteína G quimérica Gqi5 o bien la proteína G promiscua G16 en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a 20.000 - 25.000 células por pocillo y se hicieron crecer durante la noche en DMEM complementado con FBS al 10%. Se lavaron las células dos veces con tampón HBSS/HEPES (1X solución salina tamponada con Hank, HEPES 20 mM, pH 7,4) antes de la adición de Fluo-4-AM (Fluo-4-AM 4 µM, ácido plurónico al 0,04% en tampón HBSS/HEPES), un colorante sensible al calcio. Se cargaron las células con colorante durante 60 minutos a 37°C, luego se lavaron 4 veces con tampón HBSS/HEPES. Se inició la reacción mediante la adición de las diluciones apropiadas de compuestos (concentración final de entre 0,64 nM - 10.000 nM) y se capturó la señal de calcio transitoria. Se determinó la altura del pico de la curva de calcio y se utilizó para el cálculo de CE<sub>50</sub> y eficacia usando ActivityBase.

La tabla 2 a continuación muestra la actividad agonista y antagonista en los receptores adrenérgicos alfa-1A, alfa-1B, alfa-2A, alfa-2B y alfa-2C. Los datos en la primera línea en cada columna muestran el agonismo; el primer número es la CE<sub>50</sub>, con la eficacia relativa en comparación con norepinefrina entre paréntesis. Los datos en la segunda línea, cuando están presentes, muestran el antagonismo; el primer número es la CI<sub>50</sub>, con el tanto por ciento de antagonismo entre paréntesis. Tal como se muestra en la tabla 2, el enantiómero (*R*) del compuesto I es un agonista de alfa-2C y alfa-2B, y un antagonista de alfa-2A. El enantiómero (*S*) es un panagonista de alfa-2 que tiene algo de actividad agonista de alfa-1A. El racemato (compuesto I) es un panagonista de alfa-2 que tiene algo de actividad agonista de alfa-1A.

25

Tabla 2

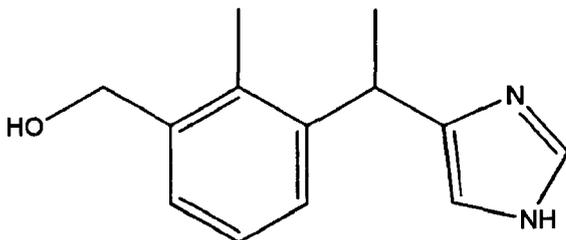
Actividad en un ensayo de FLIPR

| Compuesto     | $\alpha$ -1A       | $\alpha$ -1B    | $\alpha$ -2A        | $\alpha$ -2B | $\alpha$ -2C |
|---------------|--------------------|-----------------|---------------------|--------------|--------------|
| Compuesto I   | 1632 (0,69)        | >10000<br>>8300 | 53,7 (0,75)         | 5,5 (0,94)   | 15,7 (0,98)  |
| Compuesto II  | >10000<br>nd (39%) | >10000<br>>8300 | >10000<br>144 (96%) | 52,8 (0,68)  | 171 (0,64)   |
| Compuesto III | 445 (0,76)         | >8300           | 72 (0,9)            | 3 (0,93)     | 8 (1)        |

30

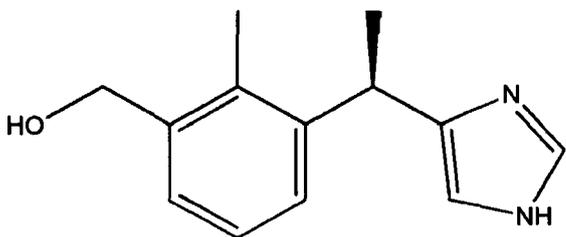
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por



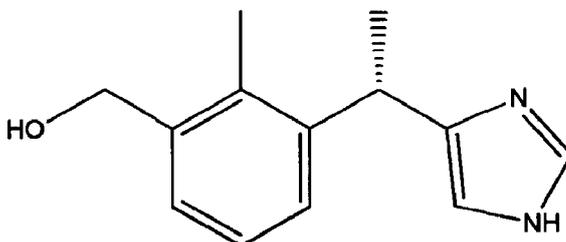
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende un compuesto representado por



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende un compuesto representado por



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso en un método para el tratamiento del dolor.

- 20 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el dolor es dolor crónico.

6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el dolor crónico es dolor neuropático.

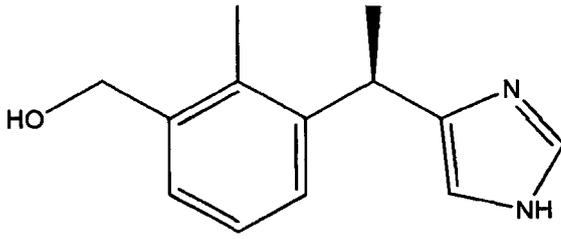
- 25 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el dolor crónico está asociado con fibromialgia.

8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el dolor crónico is alodinia.

- 30 9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el dolor es dolor visceral.

10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la administración de la composición farmacéutica no seda al paciente.

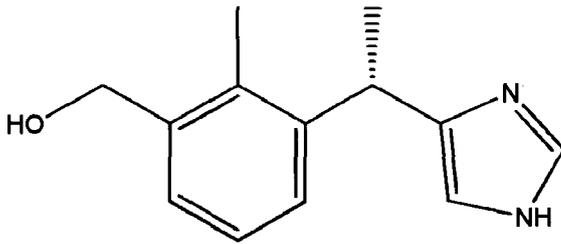
- 35 11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la composición comprende un compuesto representado por



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la composición comprende un compuesto representado por

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que el dolor visceral es dolor asociado con cistitis intersticial o infecciones de las vías urinarias.

10

14. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el dolor es dolor por cefalea.

15. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en la que el dolor por cefalea es migraña.

15