

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 125**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2014 PCT/GB2014/053838**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15097475**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014 E 14821261 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3087055**

54 Título: **Compuestos farmacológicamente activos**

30 Prioridad:

23.12.2013 GB 201322905

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2019

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL (100.0%)
Foundation Building 765 Brownlow Hill
Liverpool, L69 7ZX, GB**

72 Inventor/es:

**LEUWER, MARTIN;
O'NEILL, PAUL;
BERRY, NEIL y
PIDATHALA, CHANDRAKALA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 700 125 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacológicamente activos.

Introducción

5 La presente invención se refiere a compuestos farmacológicamente activos. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que actúan como moduladores alostéricos positivos selectivos de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estricnina. La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad del receptor alfa 1-glicina sensible a la estricnina (tal como, por ejemplo, el dolor crónico o el dolor neuropático). La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes de la invención

15 En muchos contextos clínicos hay una necesidad de estrategias de control del dolor seguras y eficaces. Sin embargo, la mayoría de los desarrollos en el campo del control del dolor no han logrado entregar productos de alta eficacia libres de efectos secundarios indeseables y problemas de seguridad. Los opiáceos generalmente se consideran el tratamiento más eficaz disponible para el dolor intenso, pero el objetivo final es administrar un agente de control del dolor con la eficacia de los opiáceos, pero sin la sedación, la dependencia, el daño gástrico y los problemas generales de tolerabilidad asociados con el uso de opiáceos.

Se ha postulado que los derivados de fenol pueden tener varios efectos neuromoduladores. Sin embargo, el único derivado de fenol en uso clínico generalizado es el propofol (2,6-di-isopropilfenol) anestésico.

20 Las características clave de la anestesia son la pérdida de conciencia, la inmovilidad en presencia de estímulos dolorosos y la ausencia de recuerdo. Se entiende que los anestésicos, como el propofol, median su efecto anestésico al activar los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA_A) en el sistema nervioso central (CNS).

25 La analgesia se define como el alivio del dolor. Entre otros mecanismos nerviosos centrales y/o periféricos, la analgesia puede surgir como resultado de una transmisión sináptica inhibitoria mejorada dentro del asta dorsal de la médula espinal. Se entiende que la transmisión postsináptica inhibitoria en la médula espinal implica principalmente receptores de glicina. De acuerdo con lo anterior, la familia de receptores de glicina representa un sitio diana para agentes terapéuticos destinados a inhibir el dolor.

30 Tanto el receptor GABA_A como el receptor de glicina pertenecen a la superfamilia de canales iónicos activados por ligando. Tienen una estructura común en la que cinco subunidades forman un canal iónico. Las subunidades α y β se ensamblan en un receptor pentamérico con una estequiometría in vivo propuesta de $3\alpha: 2\beta$. Los receptores de glicina, como los receptores GABA_A, inhiben la activación neuronal al abrir canales de cloruro después de la unión del agonista. Los receptores de glicina se encuentran principalmente en las áreas más bajas del sistema nervioso central y participan en el control de la generación del ritmo motor, la coordinación de las respuestas reflejas nociceptivas de la columna vertebral y el procesamiento de las señales sensoriales.

35 El dolor crónico es muy diferente del dolor agudo. El dolor agudo se puede considerar como un sistema útil de alerta temprana que nos informa sobre estímulos nocivos y, nos ayuda así a escapar y prevenir daños. El dolor crónico, en contraste, es una enfermedad por derecho propio. Los expertos lo consideran como un síndrome de desequilibrio, donde la actividad neuronal inhibitoria que en circunstancias normales suprime el procesamiento del dolor se reduce notablemente. El tratamiento del dolor inflamatorio crónico o neuropático aún es difícil, y actualmente no existe un tratamiento único que funcione para todas las afecciones.

40 El aumento de la excitabilidad neuronal observada en el dolor crónico implica una pérdida de inhibición mediada por GABA y/o neuronas glicinérgicas en el asta dorsal superficial de la médula espinal que controla el relevo de las señales nociceptivas desde la periferia hasta las áreas más altas del sistema nervioso central. En el asta dorsal adulta, predomina la contribución de la glicina a la transmisión postsináptica inhibitoria rápida. Los receptores de glicina se encuentran principalmente en las áreas más bajas del sistema nervioso central y participan en el control de la generación del ritmo motor, la coordinación de las respuestas reflejas nociceptivas de la columna vertebral y el procesamiento de las señales sensoriales. Su papel en la modulación de las vías nociceptivas ascendentes y el dolor los convierte en un sitio diana potencialmente interesante para los agentes analgésicos y espasmolíticos. La microinyección de la taurina agonista del receptor de la glicina en la corteza cingulada anterior, asociada con el componente afectivo del dolor, alivia el dolor neuropático, un efecto que podría ser antagonizado por la estricnina antagonista del receptor de glicina. Hay cuatro α -subunidades y una β -subunidad para el receptor de glicina sensible a la estricnina, la subunidad $\alpha 1$ se expresa ampliamente en la médula espinal y el tallo cerebral adultos, pero también en centros superiores del cerebro implicados en el procesamiento sensorial. La subunidad $\alpha 3$ del receptor de glicina se ha identificado como un sitio diana subyacente a la sensibilización al dolor inflamatorio central debido a la fosforilación del receptor inducida por PGE₂. Los ratones con deficiencia genética de la subunidad $\alpha 3$ no desarrollan dolor inflamatorio con una respuesta normal al dolor agudo. Este fenómeno puede explicarse por el

hecho de que $\alpha 1$ que contiene subunidades del receptor de glicina que probablemente compensan la falta en $\alpha 3$ no posee el sitio de fosforilación de la proteína quinasa A (PKA) implicado en la transducción de señales de PGE_2 . Además, la fosforilación de la subunidad $\alpha 3$ no está necesariamente implicada en el dolor neuropático. Sobre la base de este entendimiento, los inventores han identificado una necesidad de desarrollar fármacos dirigidos a la isoforma del receptor de glicina adulto predominante que contiene la subunidad $\alpha 1$. Dado el papel fisiológico de los receptores de glicina y su expresión relativamente restringida (principalmente en las áreas de la médula espinal y la parte inferior del cerebro), un modulador selectivo de glicina debería ser de gran interés terapéutico para aumentar la inhibición a nivel del asta dorsal de la médula espinal. El documento WO 2005/063665 describe análogos de propofol útiles para inducir anestesia, un efecto hipnótico o sueño en un sujeto. Los documentos US2012/029235 y US2007/142477 describen derivados de propofol útiles para el tratamiento del dolor.

Existe la necesidad de desarrollar analgésicos nuevos y mejorados. A pesar de que los receptores de glicina representan un buen objetivo para identificar tales analgésicos, no hay analgésicos existentes que se dirijan efectivamente a estos receptores. Por lo tanto, los inventores decidieron abordar este problema y explotaron su conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la anestesia y la analgesia con el fin de identificar nuevos y mejores medicamentos para controlar el dolor.

Los aspectos de la invención se diseñaron teniendo en cuenta lo anterior.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en terapia.

En este documento también se describe un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina es beneficiosa.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor. En una realización particular, el dolor está presente en un sujeto humano.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor crónico. En una realización particular, el dolor crónico está presente en un sujeto humano.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor neuropático. En una realización particular, el dolor crónico está presente en un sujeto humano.

En este documento también se describe un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina.

En este documento también se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina es beneficiosa.

En este documento también se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor. Adecuadamente, el medicamento es para uso en el tratamiento del dolor en un sujeto humano.

También se describe en este documento el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor crónico. Adecuadamente, el medicamento es para uso en el tratamiento del dolor crónico en un sujeto humano.

En este documento también se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor neuropático. En una realización particular, el dolor neuropático está presente en un sujeto humano.

5 También se describe en este documento el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estircnina.

10 En este documento también se describe un método para producir selectivamente un efecto de modulación alostérica positiva en receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estircnina in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En este documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación alostérica positiva, selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estircnina es beneficiosa en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo tal método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

En este documento también se describe un método de tratamiento del dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

20 En este documento también se describe un método de tratamiento del dolor crónico en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

25 También se describe en este documento un método de tratamiento del dolor neuropático en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

En este documento también se describe un método de síntesis de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En este documento también se describe un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede obtener mediante u obtenido mediante, u obtener directamente mediante uno de los métodos de síntesis definidos en este documento.

En este documento también se describen intermedios novedosos definidos en este documento que son apropiados para su uso en cualquiera de los métodos de síntesis expuestos en este documento.

35 Las características preferidas, apropiadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención también son características preferidas, apropiadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

40 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se detallan a continuación.

45 Se debe apreciar que las referencias a "que trata" o "tratamiento" incluyen la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. El "que trata" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección, por lo tanto, incluye: (1) prevención o retraso de la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrollan en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibición del estado, trastorno o afección, esto es, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) alivio o atenuación de la enfermedad, esto es, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

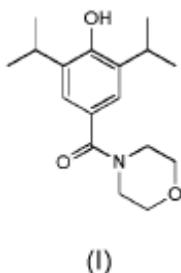
50 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

La frase "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se describen en este documento, tanto genéricamente como específicamente.

Compuestos de la invención.

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I ((4-(hidroxi)-3,5-diisopropilfenil)(morfolino) metanona) que se muestra a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 10 Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la invención que sea suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

- 15 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn and Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria. (esto es, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

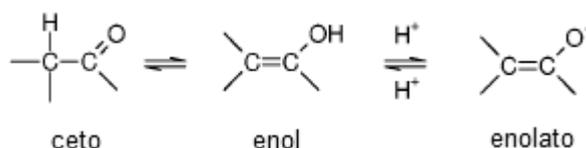
- 20 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Se debe entender que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y mezclas de los mismos que poseen actividad.

- 25 La presente invención también abarca compuestos de la invención como se definen en este documento que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , $^2\text{H(D)}$ y $^3\text{H(T)}$; C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

- 30 También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención abarca todas estas formas solvatadas que poseen actividad.

- 35 También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden presentar polimorfismo, y que la invención abarca todas estas formas que poseen actividad.

- 5 Los compuestos de la invención pueden existir en un número de formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo una está descrita o mostrada específicamente, todas las demás están sin embargo cubiertas por los compuestos de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



- 10 Los compuestos de la invención que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en este documento a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como el peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Más particularmente, los N-óxidos se pueden producir mediante el procedimiento de LW Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en una solvente inerte tal como diclorometano.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente apropiado al que se puede unir un grupo modificador de la propiedad. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo hidroxil en un compuesto de la invención y derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la invención.

- 25 De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se definen arriba en el texto cuando están disponibles mediante síntesis orgánica y cuando están disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de escisión de un profármaco del mismo. De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la fórmula I que puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

- 30 Un profármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de fórmula I es uno que se basa en un juicio médico razonable como apropiado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

- 35 Se han descrito diversas formas de profármaco, por ejemplo en los siguientes documentos:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 40 d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

- 45 Los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula I pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la fórmula I. Como se

indicó arriba en el texto, los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula I también se pueden ejercer a través del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

5 También se apreciará que los compuestos de fórmula I también pueden estar unidos covalentemente (en cualquier posición apropiada) a otros grupos tales como, por ejemplo, unidades estructurales solubilizantes (por ejemplo, polímeros de PEG), unidades estructurales que les permiten unirse a un soporte sólido (tal como, por ejemplo, unidades estructurales que contienen biotina), y ligandos dirigidos (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

Síntesis

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando técnicas químicas que se conocen en la técnica.

10 En la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación y en los métodos de síntesis referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se pueden seleccionar por un experto en el arte.

15 Un experto en el arte de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción usadas.

20 Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia ordinaria de un químico orgánico.

Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procedimientos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección, y cómo se pueden colocar tales grupos protectores y luego eliminarlos.

25 Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto según sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, seleccionándose tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otra parte de la molécula.

30 Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

35 A modo de ejemplo, un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcocarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo, benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcocarbonilo o un grupo aroilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo tert-butoxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

40 Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

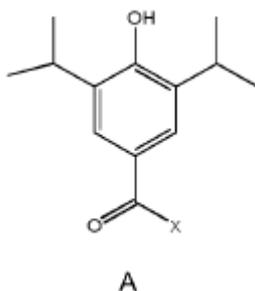
45 Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido

orgánico como el ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como el paladio sobre carbono.

Las resinas también se pueden usar como un grupo protector.

5 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

a) reacción de un compuesto de fórmula A



en el que X es un grupo reactivo, tal como cloro; y el grupo hidroxilo está opcionalmente protegido;

con un compuesto de fórmula B:

10 H-Q

en el que Q es un grupo morfolinilo y el átomo de H está unido a un átomo de nitrógeno del grupo Q; y

b) opcionalmente a partir de entonces, y si es necesario:

i) eliminación de cualquier grupo protector presente;

ii) y/o formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 X puede ser cualquier grupo reactivo apropiado. Adecuadamente X es un halógeno, tal como el cloro.

Adecuadamente, la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un solvente apropiado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes apropiados para esta reacción. Un experto en el arte sabrá cómo seleccionar solventes apropiados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Un ejemplo de un solvente apropiado es el diclorometano.

20 Un experto en el arte podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

25 El compuesto de fórmula A se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante los procedimientos descritos en este documento con referencia a los ejemplos.

El compuesto de fórmula B se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procedimientos descritos en este documento con referencia a los ejemplos.

El compuesto resultante de fórmula I se puede aislar y purificar usando técnicas bien conocidas en la técnica.

30 Los procedimientos definidos en este documento pueden comprender además la etapa de someter el compuesto de fórmula I a un intercambio de sal, particularmente en situaciones en las que el compuesto de fórmula I se forma como una mezcla de diferentes formas de sal. El intercambio de sal comprende adecuadamente inmovilizar el compuesto de fórmula I en un soporte sólido o resina apropiado, y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una sal única del compuesto de fórmula I.

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I que se puede obtener mediante uno cualquiera de los procedimientos definidos en este documento.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido por uno cualquiera de los procedimientos definidos en este documento.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido directamente por uno cualquiera de los procedimientos definidos en este documento.

Composiciones farmacéuticas

5 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define arriba en el texto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico. (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como supositorio para la administración rectal).

15 Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

20 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente en un humano, los síntomas de infección, para retardar la progresión de la infección, o para reducir en pacientes con síntomas de infección el riesgo de empeorar.

25 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, desde 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más adecuadamente desde 0.5 a 100 mg, por ejemplo desde 1 a 30 mg) compuesto con una dosis apropiada y cantidad de excipientes conveniente que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

30 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según los principios bien conocidos de la medicina.

35 En el uso de un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se utilizará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser apropiada, particularmente en forma de comprimidos. Por lo general, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Usos terapéuticos y aplicaciones

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en terapia.

45 Los compuestos de la invención son capaces de la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estricnina. Como será evidente a partir de la sección de ejemplo, los compuestos de la invención se dirigen a la subunidad $\alpha 1$ del receptor de glicina, que se sabe está modulada positivamente por anestésicos, alcoholes y cannabinoides, pero los compuestos según la presente invención se dirigen selectivamente a esta familia de receptores con alta afinidad.

50 En este documento se describe un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual la modulación alostérica positiva, selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estricnina es beneficiosa.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor. En una realización particular, el dolor está presente en un sujeto humano.

- En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor crónico, por ejemplo dolor lumbar o dolor neuropático. En una realización particular, el dolor crónico está presente en un sujeto humano.
- 5 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor neuropático. En una realización particular, el dolor neuropático está presente en un sujeto humano.
- 10 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento del dolor lumbar. En una realización particular, el dolor lumbar está presente en un sujeto humano.
- 15 En este documento se describe un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en la modulación alostérica positiva, selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina.
- En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual la modulación alostérica positiva, selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina es beneficiosa.
- 20 En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor. Adecuadamente, el medicamento es para uso en el tratamiento del dolor en un sujeto humano.
- 25 En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor crónico. Adecuadamente, el medicamento es para uso en el tratamiento del dolor crónico en un sujeto humano.
- En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor neuropático. En una realización particular, el dolor neuropático está presente en un sujeto humano.
- 30 En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor lumbar. En una realización particular, el dolor lumbar está presente en un sujeto humano.
- En este documento se describe el uso de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la modulación alostérica positiva selectiva de los receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina.
- 35 En este documento se describe un método para producir selectivamente un efecto de modulación alostérica positiva en receptores de alfa 1-glicina sensibles a la estriquina in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En este documento se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación alostérica positiva, selectiva de los receptores de alfa-1-glicina sensibles a la estriquina es beneficiosa en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.
- 45 En este documento se describe un método de tratamiento del dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un producto farmacéutico. composición como se define en este documento.
- 50 En este documento se describe un método de tratamiento del dolor crónico en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.
- En este documento se describe un método de tratamiento del dolor neuropático en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

Rutas de administración

5 Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo se pueden administrar a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea por vía sistémica/periférica o tópica (esto es, en el sitio de la acción deseada).

10 Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, yeso, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, por gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, mediante un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidal e intrasternal; por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias Combinadas

Los compuestos de la invención se pueden administrar como una única terapia para tratar las enfermedades o afecciones identificadas en este documento. Alternativamente, la terapia puede implicar la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales (además de un compuesto de la invención).

20 Por ejemplo, el tratamiento del dolor definido arriba en el texto puede implicar el uso de un compuesto de la invención como única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, la administración de uno o más analgésicos adicionales y/o agentes antiinflamatorios. Los ejemplos de medicamentos apropiados incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos opiáceos.

25 Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

30 En este documento se describe una combinación apropiada para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico) que comprende un compuesto de la invención como se define arriba en el texto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro medicamento.

En este documento se describe una combinación apropiada para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico) que comprende un compuesto de la invención como se define arriba en el texto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro analgésico.

35 En este documento se describe un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro medicamento para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor crónico).

40 En este documento, cuando se usa el término "combinación", se debe entender que este se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.

En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, otro medicamento (por ejemplo, otro analgésico) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

45 Breve descripción de los dibujos

La invención se describe adicionalmente en referencia a las figuras adjuntas, en las que:

50 La figura 1 muestra la potenciación fraccionada (eje y) frente a la concentración (nM; eje x) para el compuesto LT-01-25 en el estudio de expresión y electrofisiología descrito en el ejemplo 7 [Eje Y: potenciación fraccionada, por ejemplo, 0.75 significa que si una respuesta a la glicina sola fue de 1 μ A, entonces la respuesta a la glicina en el presente del fármaco fue de 1.75 μ A];

La figura 2 muestra el efecto del compuesto LT-01-25 sobre los umbrales de retirada de la pata para a) presión mecánica en tasas neuropáticas y b) estímulo frío (10 °C) en ratas neuropáticas en comparación con lamotrigina (véase el ejemplo 8 (i));

5 La figura 3A muestra el perfil farmacocinético (concentración plasmática (eje y) frente al tiempo (eje x)) para el compuesto LT-01-25 dosificado a 10 mg/kg en DMSO al 10%/Solutol al 10%/solución salina al 80% en ratas no en ayunas;

La figura 3B muestra el perfil farmacocinético (concentración plasmática (eje y) frente al tiempo (eje x)) para el compuesto LT-01-25 dosificado a 10 mg/kg en SSV en ratas en ayunas y no en ayunas;

10 La figura 3C muestra el perfil farmacocinético (concentración plasmática (eje y) frente al tiempo (eje x)) para los compuestos LT-01-25 y LT-01-89 (comparador) dosificados a 10 mg/kg en SSV en ratas no en ayunas.

La figura 4 muestra la comparación en efecto de LT-01-25 (Ejemplo 1; 10 mg/kg p.o.) y LT-01-89 (30 mg/kg p.o.) en a) umbrales de retirada de la pata ipsilateral a la presión mecánica en ratas neuropáticas b) latencias de retirada de pata ipsilateral a un estímulo frío (10 °C) en ratas neuropáticas. Macho, ratas SD. n = 6/grupo. Vehículo: DMSO al 10%/Solutol HS15 al 10%/solución salina al 80%.

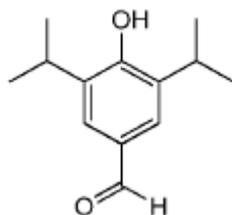
15 La figura 5 muestra el efecto de LT-01-26 (ejemplo 6) sobre el porcentaje de inversión al estímulo frío (10 °C). En todos los casos se usaron ratas Wistar, macho, en ayunas (n = 6/grupo). Vehículo: DMSO al 10%/Solutol HS15 al 10%/solución salina al 80%. 10 ml/kg p.o. ANOVA de una vía, comparación con el grupo de vehículos de emparejamiento por tiempo usando la prueba HSD de Tukey * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001.

20 La figura 6 muestra la eficacia de a) LT-01-25 y b) Gabapentina sobre la alodinia mecánica en ratas neuropáticas inducidas por estreptozocina (STZ). En todos los casos se usaron ratas Wistar (n = 2-6). Vehículo: DMSO al 10% + Solutol al 1% + solución salina al 80%, p.o. 10 mg/kg. Se usaron las siguientes dosis administrativas; Gabapentina: 30, 60 mg/kg en DSS, p.o. 10 ml/kg; y LT-01-25: 3, 10, 30 y 100 mg/kg en DSS, p.o. 10 ml/kg.

Ejemplos

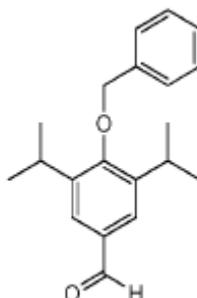
Ejemplo 1 - síntesis de 4-(hidroxi)-3,5-diisopropilfenil (morfolino) metanona (LT-01-25)

25 Etapa 1 - síntesis de 4-hidroxi-3,5-diisopropilbenzaldehído



30 Se añadió hexametilentetramina (15.8 g, 56 mmol) a una solución de 2,6-diisopropilfenol (10.4 mL) en ácido acético glacial (50 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 minutos y luego se introdujo la cabeza de destilación de corto recorrido y se recogieron 10 ml de destilado. Se dejó que la solución continuara a reflujo durante 6 horas y la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a 0°C y la precipitación de color naranja resultante se aisló y se lavó con H₂O (3x50 mL) para proporcionar el producto como un sólido de color naranja pálido (10.3 g, rendimiento del 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 12H). MS: C₁₃H₁₈O₂ requiere 206.3, encontrado 206.3.

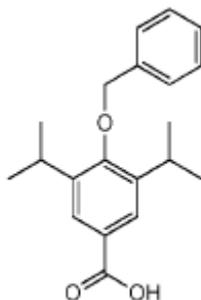
Etapa 2 - síntesis de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzaldehído



35

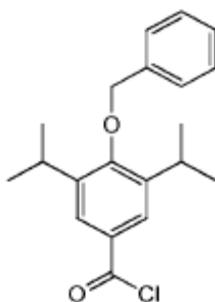
- 5 A una solución de 4-hidroxi-3-5-diisopropilbenzaldehído (4.18 g, 20.3 mmol) en acetona (50 mL) se añadió bromuro de bencilo (2.6 mL, 22.4 mmol) y carbonato de potasio (5.6 g, 40.6 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas y la reacción se controló por TLC. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco crema (5.3 g, 88% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 7.69 (s, 5H), 7.55 - 7.30 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.64 - 2.96 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 12H). MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ requiere: 319.1679, encontrado: 319.1674

Etapas 3 - síntesis del ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico



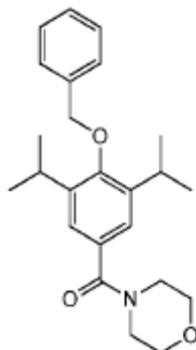
- 10 Se disolvió 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzaldehído (1.74 g, 5.87 mmol) en THF (5 mL) bajo una manta de N_2 . Se añadió dióxido de selenio (325 mg, 2.94 mmol) a la solución junto con peróxido de hidrógeno (1.5 mL, 27% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Una vez completado, se añadió Pd/C (10 mg) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (1.6 g, 85% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 2H), 7.57 - 7.27 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 3.49 - 3.24 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 12H). MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ requiere: 335.1625, encontrado, 335.1623.
- 15

Etapas 4 - síntesis del cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo



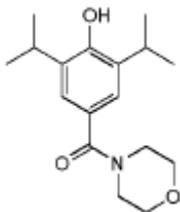
- 20 El ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico (200 mg, 0.6 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) bajo una manta de N_2 . Se añadió cloruro de oxalilo (0.12 mL, 0.72 mmol) junto con DMF (1 gota de una pipeta Pasteur). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, el solvente se eliminó a vacío. El producto no se aisló y se tomó a través del producto en bruto.

Etapas 5 - síntesis de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil (morfolino) metanona



5 Se añadió morfolina (67 μ L, 0.77 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo (200 mg, 0.64 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió Et_3N (133 μ L, 9.6 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (192.9 mg, 79% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 - 7.33 (m, 5H), 7.18 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.73 (s, 8H), 3.45 - 3.27 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 12H). MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ requiere: 404.2202, encontrado: 404.2196.

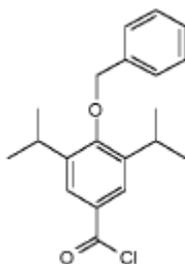
Etapa 6 - síntesis de (4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (morfolino) metanona (LT-01-25)



10 Se disolvió (4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (morfolino) metanona (520 mg, 1.4 mmol) en MeOH (10 mL) bajo una manta de H_2 . Se añadió Pd/C (32 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (346 mg, 85% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.15 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 12H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.74, 151.89, 134.12, 127.40, 123.58, 67.30, 27.47, 23.02. MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ requiere: 314.1732, encontrado :314.1725 CHN requiere C: 70.07%, H: 8.65%, N: 4.81%, encontrado C: 69.05%, H: 8.54%, N: 4.71%.

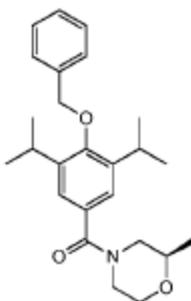
15 Ejemplo 2 (Referencia)- síntesis de (R)-(4-(hidroxi)-3,5-diisopropilfenil) (2-metilmorfolino) metanona

20 Síntesis del cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo



25 El ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico (200 mg, 0.6 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) bajo una manta de N_2 . Se añadió cloruro de oxalilo (0.12 mL, 0.72 mmol) junto con DMF (1 gota de una pipeta Pasteur). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, el solvente se eliminó a vacío. El producto no se aisló y se tomó a través del producto en bruto.

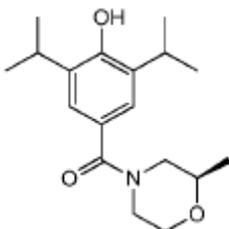
Síntesis de (R)-(4-(Benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (2-metilmorfolino) metanona



30 Se añadió clorhidrato de (R)-2-mehtilmorfolina (164 mg, 1.19 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo (264 mg, 0.80 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió Et_3N (332 μ L, 2.4 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se controló por TLC y, una

vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (151.7 mg 48% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 5H), 7.18 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.07 - 3.48 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.14 (s, 3H).

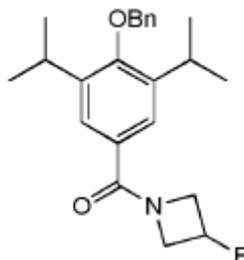
Síntesis de (R)-(4-(hidroxi)-3,5-diisopropilfenil) (2-metilmorfolino) metanona



Se disolvió 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (morfolino) metanona (150 mg, 0.38 mmol) en MeOH (10 mL) bajo una manta de H₂. Se añadió Pd/C (32 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco crema (111 mg, 96% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 7.13 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.74 (d, J = 127.9 Hz, 4H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.18 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.43, 152.11, 134.14, 126.52, 123.21, 72.14, 66.68, 26.88, 22.68, 18.61. MS [M+Na]⁺: C₁₈H₂₇NO₃ requiere: 328.1899, encontrado : 328.1889. CHN requiere C: 70.79%, H: 8.91%, N: 4.59%, encontrado C: 70.56%, H: 8.55%, N: 4.61%

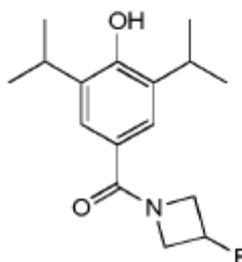
Ejemplo 3 (Referencia)- síntesis de (3-fluoroazetidín-1-il) (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) metanona

Síntesis de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (3-fluoroazetidín-1-il) metanona



Se añadió clorhidrato de 3-fluoroazetidina (2500 mg, 2.25 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo (preparada como se describe en el ejemplo 1; 500 mg, 1.5 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió Et₃N (597 μL, 4.5 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (387.4 mg 70% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 - 7.34 (m, 6H), 5.36 (dddd, J = 56.8, 9.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 12H).

Síntesis de (3-fluoroazetidín-1-il) (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) metanona

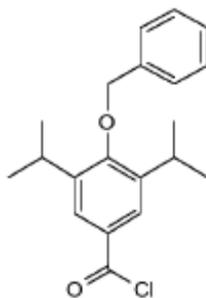


30

- 5 Se disolvió 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (3-fluoroazetidín-1-il) metanona (387 mg, 1.05 mmol) en MeOH (10 mL) bajo una manta de H₂. Se añadió Pd/C (32 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (223 mg, 76% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.36 (dddd, J = 56.8, 9.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.26(m, 4H), 3.26- 3.12 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 12H). MS [M+H]⁺:C₁₆H₂₂FNO₃ requiere: 280.1711, encontrado: 280.1707.

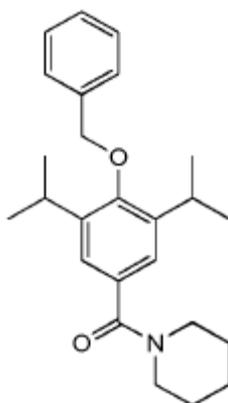
Ejemplo 4 (Referencia)- síntesis de (4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (piperidin-1-il) metanona

Síntesis del cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo



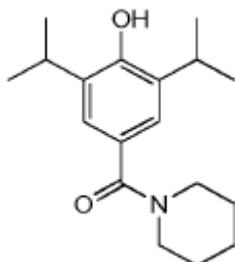
- 10 El ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico (200 mg, 0.6 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) bajo una manta de N₂. Se añadió cloruro de oxalilo (0.12 mL, 0.72 mmol) junto con DMF (1 gota de una pipeta Pasteur). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, el solvente se eliminó a vacío. El producto no se aisló y se tomó a través del producto en bruto.

- 15 Síntesis de (4-(benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (piperidin-1-il) metanona



- 20 Se añadió piperidina (230 μL, 2.25 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoilo (500 mg, 1.5 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió Et₃N (310 μL, 2.25 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco crema (546 mg rendimiento del 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.32 (m, 5H), 7.16 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.35-3.45(m, 2H), 1.64 (d, J = 43.1 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 12H).[M+H]⁺:C₂₅H₃₄NO₂ requiere: 380.2590, encontrado: 380.2575

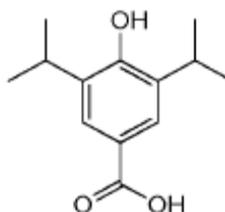
Síntesis de (4-hidroxí-3,5-diisopropilfenil) (piperidina-1-il) metanona



5 Se disolvió (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) (piperidina-1-il) metanona (520 mg, 1.40 mmol) en MeOH (10 mL) bajo una manta de H₂. Se añadió Pd/C (32 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco crema (323 mg, 80% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.20-3.08 (m, 2H), 1.64 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H). MS [M+Na]⁺: C₁₈H₂₈NO₂ requiere: 290.2120, encontrado :290.2123.

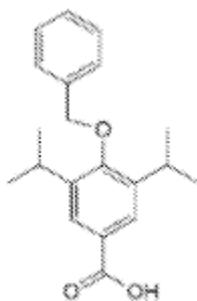
Ejemplo 5 (Referencia)- síntesis de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) (2-oxa-6-azaspiro [3,3] heptan-6-il) metanona

10 Síntesis del ácido 4-hidroxi-3-5-diisopropilbenzoico



15 Se añadió NaClO₂ (1.3 g, 14.4 mmol) a una solución de 4-hidroxi-3-5-diisopropilbenzaldehído (1.0 g, 4.8 mmol) NaH₂PO₄ (2.2 g, 14.4 mmol) y 2-metil-2-buteno (9.5 mL, 2M en THF) en BuOH/H₂O (1:1, 15 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con Na₂CO₃ (50 mL) y se lavó con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 1 (20 mL de HCl, 1 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se recogieron y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el producto. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para dar el producto como un sólido de color blanco (739 mg, 68% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.21- 3.11 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.25, 155.07, 133.42, 126.77, 121.39, 27.27, 22.45. MS: C₁₃H₁₈O₃ [M+NH₄]⁺ requiere 240.2, encontrado 240.2.

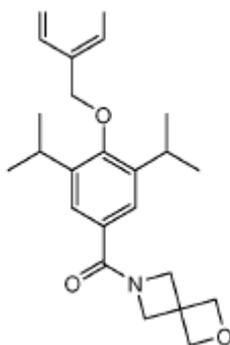
Síntesis del ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico



25 Se disolvió 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzaldehído (1.74 g, 5.87 mmol) en THF (5 mL) bajo una manta de N₂. Se añadió dióxido de selenio (325 mg, 2.94 mmol) a la solución junto con peróxido de hidrógeno (1.5 mL, 27% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Una vez completado, se añadió Pd/C (10 mg) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite™ y el solvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (1.6 g, 85% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 2H), 7.57 - 7.27 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 3.40 (hept, J = 6.8Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.53, 158.06, 142.57, 137.06, 128.65, 128.19, 127.43, 126.77, 125.49, 76.51, 26.76, 23.93. MS [M+Na]⁺: C₂₀H₂₄O₃ requiere: 335.1625, encontrado: 335.1623

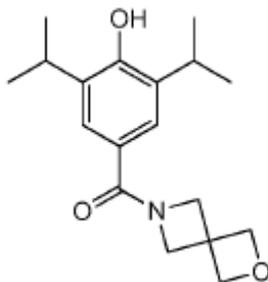
30

Síntesis de (4-(Benciloxi)-3,5-diisopropilfenil) (2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-il) metanona



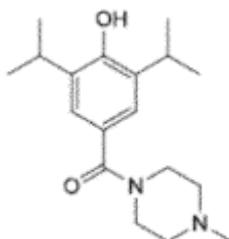
5 A una solución de ácido 4-(benciloxi)-3,5-diisopropilbenzoico (100 mg, 0.32 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (180, 0.48 mmol), K₂CO₃ (220 mg, 1.6 mmol) y 2 oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-ilo carboxiformiato (101 mg, 0.35 mmol). La solución resultante se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 x 30 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (62 mg, 50% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.31 (m, 7H), 4.83 (d, J = 11.7 Hz, 6H), 4.40 (d, J = 42.4 Hz, 4H), 3.39 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.82, 157.83, 142.63, 128.66, 128.31, 127.37, 126.60, 125.44, 72.92, 60.89, 53.37, 26.39, 24.02. MS [M+Na]⁺: C₂₅H₃₁NO₃ requiere: 416.2202, encontrado: 416.2186.

Síntesis de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) (2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-il) metanona



15 [4-(Benciloxi)-3,5-diisopropilfenil] (2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-il) metanona (50 mg, 0.13 mmol) se hizo reaccionar con Pd/C (15 mg, 0.12 mmol) según el procedimiento descrito en el párrafo [00163]. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/n-hexano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (38 mg, 99% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.39 (d, J = 41.9 Hz, 4H), 3.16 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.27, 154.00, 134.78, 125.74, 125.05, 82.10, 39.57, 28.22, 23.79. MS [M+H]⁺: C₁₈H₂₆NO₃ requiere: 304.1907, encontrado: 304.1906. CHN requiere C: 71.26%, H: 8.31%, N: 4.62%, encontrado C: 71.12%, H: 8.16%, N: 4.38%

Ejemplo 6 (Referencia)- síntesis de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil) (4-metilpiperazin-1-il) metanona



25 El cloruro de 4-hidroxi-3,5-diisopropilbenzoilo (160 mg, 0.66 mmol) se hizo reaccionar con N-metilpiperazina (0.088 mL, 0.80 mmol) según el procedimiento general 1 (a continuación) para proporcionar el producto como un sólido de color marrón. El producto en bruto se purificó por trituración con EtOAc (109 mg, 55% de rendimiento). p.f. = 154-156 °C: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.16 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 4H),

1.26 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.24, 151.59, 133.65, 127.18, 123.19, 65.87, 54.82, 45.78, 27.12, 22.62. MS: C₁₈H₂₈N₂O₂ requiere: 305.2229, encontrado: 305.2224. CHN requiere C: 71.02%, H: 9.27%, N: 9.20%, encontrado C: 68.44%, H: 9.03%, N: 8.39%.

Procedimiento general 1 - Acoplamiento de amida

5 El derivado de morfolina apropiado (1.2 eq) se añadió a una solución agitada del cloruro de ácido (1.0 eq) disuelto en DCM (10 mL/g). Se añadió Et₃N (1.5 eq) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se controló por TLC y, una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío.

10 Ejemplo 7 - Expresión y caracterización electrofisiológica de la actividad de los receptores de glicina y GABA

Se usaron células 293 de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC CRL 1573) y/u ovocitos de *Xenopus laevis* para expresar la subunidad del receptor de glicina A1-3 humana así como los ADNc de la subunidad del receptor GABA a1, b3, g2 insertados en mamíferos vectores de expresión. El registro de la pinza de parche y voltaje de las células que expresan el receptor se realizó a un potencial de mantenimiento de -70 mV en una solución normal de Ringer y se digitalizó para análisis. Las curvas de dosis-respuesta de las corrientes máximas inducidas por agonistas (I) se normalizaron al valor de corriente máximo obtenido y se ajustaron con la ecuación de Hill sigmoidal usando una iteración de Gauss Marquardt, donde EC₅₀ representa la concentración de glicina/GABA, lo que da como resultado una respuesta máxima a la mitad. Los efectos de los compuestos probados en las corrientes inducidas por agonistas se analizaron después de la superfusión de las células con el compuesto correspondiente durante 5 segundos antes y durante la aplicación del agonista y se determinaron las curvas de dosis-respuesta de las corrientes moduladas en presencia de concentraciones de agonistas que provocaron una respuesta correspondiente a 20 % de la corriente inducible máxima (valor EC₂₀). Los resultados representan las medias ± s.d. y la significancia de los datos se evaluó mediante la prueba t pareada de Student y se consideró estadísticamente significativa a P < 0.05.

Los resultados se muestran en la figura 1 para el compuesto del ejemplo 1 (LT-01-25).

25 Los siguientes datos de EC₅₀ se obtuvieron para los compuestos de los ejemplos 2 a 6:

Compuesto	α 1 glicina EC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2 (Ref.)	0.06 +/- 0.01
Ejemplo 3 (Ref.)	0.43 +/- 0.28
Ejemplo 5 (Ref.)	0.00016 +/- 0.00004
Ejemplo 6 (Ref.)	0.0012 +/- 0.0004

Ejemplo 8 - Evaluación biológica para LT-01-25 (ejemplo 1)

(i) Evaluación in vivo de los umbrales de retirada de la pata para animales LT-01-25 (ejemplo 1)

30 Todos los procedimientos con animales se llevaron a cabo según the UK Animals (Scientific Procedures) Act 1986 and associated guidelines. Las ratas Wistar macho (peso corporal inicial 125-149 g; Harlan UK Ltd) se mantuvieron en un ambiente de iluminación controlada, cuatro en una jaula y se les dio comida y agua a voluntad.

Inducción del dolor neuropático.

35 El dolor neuropático fue inducido por la ligadura parcial del nervio ciático. En resumen, se anestesiaron las ratas (inhalación de isoflurano/O₂), se expuso el nervio ciático izquierdo a la mitad del muslo a través de una pequeña incisión y 1/3 a 1/2 del grosor del nervio estrechamente ligado dentro de una sutura de seda de 7.0. La herida se cerró con grapas de piel. Los animales se dejaron recuperar y se probaron 12-15 días después de la cirugía.

Pruebas de comportamiento:

Hiperalgnesia mecánica

40 La hiperalgnesia mecánica se examinó en un modelo de dolor neuropático midiendo los umbrales de retirada de la pata (PWT) para aumentar la fuerza mecánica aplicada a la superficie dorsal de la pata de rata usando un analgesímetro (Ugo-Basile, Milán) equipado con una sonda en forma de cuña (área 1.75 mm²). El corte se fijó en

250 g y el punto final se tomó como retirada de la pata trasera. Se tomaron lecturas de retirada de la pata tanto ipsilateral como contralateral.

Sensibilidad al frío

- 5 La sensibilidad al frío se evaluó usando una placa de frío comercialmente disponible (Ugo Basile, Milán). La placa fría se ajustó según los datos de calibración predeterminados usando una sonda de temperatura de superficie para correlacionar la temperatura establecida con la temperatura de superficie real en un amplio rango de temperaturas (-5 °C a 26 °C). La placa fría se dejó estabilizar durante 5 minutos a la temperatura establecida antes de la prueba. Las latencias de retirada de la pata se determinaron con la placa de frío ajustada a 10 °C. Los animales se sujetaron ligeramente y cada pata trasera se colocó a su vez sobre la superficie de la placa fría. El punto final se tomó como la retirada de la pata y se registró como la latencia de retirada para la pata ipsilateral y la contralateral. Se usó un corte máximo de 30 segundos para cada pata.

Detalles de prueba y manejo de datos

- 15 Los umbrales o latencias de retirada se midieron tanto en las patas ipsilaterales (ligadas) como en las contralaterales (no ligadas). Los grupos de tratamiento fueron aleatorizados y cegados. Se usaron grupos de 6 ratas. Las mediciones del comportamiento de la predosis se obtuvieron midiendo la retirada de la pata 14 días después de la ligadura del nervio; antes del inicio del tratamiento farmacológico. Después del tratamiento, se tomaron lecturas adicionales 1, 2, 4, 6 y 24 horas después de la administración del fármaco o vehículo.

Los datos se expresaron como umbral de retirada (g) o latencias de retirada (s) y porcentajes de inversión calculados según la siguiente fórmula:

$$20 \quad \% \text{ de inversión} = \frac{\text{postdosis umbral ipsilateral} - \text{predosis umbral ipsilateral}}{\text{predosis umbral contralateral} - \text{predosis umbral ipsilateral}} \times 100$$

Observaciones generales

Además de las lecturas de dolor de comportamiento, cada rata se observó a lo largo del estudio para detectar cambios en el comportamiento general.

Administración de fármacos

- 25 Los compuestos se prepararon en un vehículo que contenía DMSO al 10%/Solutol HS15 al 10%/solución salina al 80%. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación. Los compuestos se administraron por sonda oral a 10 ml/kg de peso corporal. Los animales de control recibieron vehículo solo.

Las soluciones de los compuestos o vehículos se codificaron y asignaron aleatoriamente a los animales (codificados A-F) en la predosis. Los datos se descodificaron y se clasificaron al final del experimento.

30 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo en lecturas de umbral de retirada usando ANOVA con medidas repetidas, seguido de un análisis post-hoc usando la prueba HSD de Tukey. El nivel de significación estadística se estableció como $p < 0.05$.

Resultados

- 35 Los resultados se muestran en la figura 2.

El compuesto LT-01-25 produjo una inversión marcada y de larga duración de los parámetros tanto frío (placa fría de 10 °C) como mecánica (presión de la pata). Las tres dosis del compuesto LT-01-25 mostraron una buena eficacia relacionada con la dosis. La inversión máxima del 90% con mecánica se produjo a las 3 h y el 93% con frío ocurrió a la 1 h. El control positivo, lamotrigina, dio reversiones de 65% y 72% en mecánica y frío respectivamente.

- 40 El LT-01-25, por lo tanto, mostró un aumento significativo en los umbrales de retirada de la pata contralateral a la presión mecánica. A 30 mg/kg, el LT-01-25 produjo un aumento de las latencias de retirada de la pata contralateral al frío.

No hubo efectos secundarios aparentes inducidos por el fármaco.

(ii) Evaluación farmacocinética.

- 45 Compuestos - LT-01-25 (Ejemplo 1) y LT-01-89 [un comparador: (4-(hidroxi)-3,5-di-tertbutil)(morfolino)metanona]

ES 2 700 125 T3

Dosis -10 mg/kg (5mL/kg)

Ruta - ORAL

Vehículos - DMSO al 10%/Solutol al 10% y SSV

Tiempo - 24 h

5 Número de Procedimiento - 6

Vehículos

DMSO al 10%/Solutol al 10%/solución salina al 80%

1) El compuesto se pesó en un vial limpio.

2) Se añadió DMSO en el vial; el vial se agitó en vórtex y se sometió a sonicación durante 15 min.

10 3) El Solutol HS 15 se calentó a 50 °C hasta que se formó un líquido y luego se añadió al vial. El vial se agitó en vórtex durante 1-2 min.

4) Se añadió una solución salina al 0.9% al vial. El vial se agitó en vórtex y luego se sometió a sonicación durante 10 min.

Vehículo de suspensión estándar (SSV)

15 1) Se preparó una solución de SSV usando carboximetilcelulosa de sodio al 0.5%, alcohol bencílico al 0.5%, Tween80 al 0.4% y solución salina al 98.6% (0.9%).

2) El compuesto se pesó en un vial limpio

3) Se añadió solución de SSV en el vial; el vial se agitó en vórtex y se sometió a sonicación durante 15 min.

Ratas en ayunas

20 Las ratas en ayunas se mantuvieron en ayunas durante la noche y se les dio acceso a los alimentos inmediatamente después de la dosificación.

Protocolo

1) Las ratas se restringieron manualmente y se les administró una dosis oral de 10 mg/kg de compuesto a 5 mL/kg.

2) En los puntos de tiempo designados (0.25, 0.5, 1, 3, 5, 7 y 24 horas) las ratas se anestesiaron usando isoflurano.

25 3) Se extrajeron aproximadamente 300 µL de sangre de la vena de la cola con una aguja de 1.5 pulgadas tratada con heparina y se recogieron en tubos eppendorf de 1.5 mL.

4) Después del muestreo, se aplicó presión a la punción hasta que cesó el sangrado. Los animales fueron devueltos a sus jaulas y se les dio acceso gratuito a comida y agua.

30 5) Las muestras de sangre se almacenaron en hielo y luego se centrifugaron a 13,000 rpm durante 15 minutos para separar el plasma.

6) Se trataron 150 µL del plasma con 300 µL de solución de ACN: MeOH (1:1) que contenía el estándar interno. Las muestras se centrifugaron luego durante 15 minutos más a 13,000 rpm.

7) Se recogieron 200 µL del sobrenadante y se colocaron en viales de LC-MS para su análisis. Todas las muestras se almacenaron a -80 °C.

35 Resultados

Los resultados para el compuesto LT-01-25 dosificado a 10 mg/kg en DMSO al 10%/Solutol al 10%/solución salina al 80% en ratas en ayunas y no en ayunas se muestran en la figura 3A y en la tabla 1 que se muestra a continuación.

Tabla 1

Parámetros PK	No en ayunas DMSO al 10%	En ayunas DMSO al 10%
Semivida (h)	1.4	1.4

ES 2 700 125 T3

Cmax (ng/mL)	1710.8	2415.5
Tmax (h)	4	0.3
AUC ∞ (área) (ng-h/mL)	20421.4	8532.8
Vd (área)/kg (mL/kg)	973.7	2300.6
CL (área)/kg (mL/h/kg)	505.4	1171.9

Los resultados para el compuesto LT-01-25 dosificado a 10 mg/kg en SSV en ratas en ayunas y no en ayunas se muestran en la figura 3B y en la tabla 2 que se muestra a continuación.

Tabla 2

Parámetros PK	No en ayunas SSV	En ayunas SSV
Semivida (h)	3.62	1.4
Cmax (ng/mL)	2124	2592.6
Tmax (h)	0.25	1
AUC ∞ (área) (ng-h/mL)	19032.8	18130
Vd (área)/kg (mL/kg)	2710.9	1142.6
CL (área)/kg (mL/h/kg)	519.7	551.6

5

Los resultados para los compuestos LT-01-25 y LT-01-89 (comparador) dosificados a 10 mg/kg en SSV en ratas no en ayunas se muestran en la figura 3C y en la tabla 3 que se muestra a continuación.

Tabla 3

Parámetros PK	L1-01-89	LT-01-25
Semivida (h)	20.4	3.6
Cmax (ng/mL)	471.2	2124.0
Tmax (h)	1.2	0.3
AUC ∞ (área) (ng-h/mL)	5931.7	19032.8
Vd (área)/kg (mL/kg)	32729.9	2710.9
CL (área)/kg (mL/h/kg)	1076.8	519.7

10

(iii) Modelo in vivo de dolor neuropático: inversión de la alodinia táctil

Se realizó una comparación de LT-01-25 (Ejemplo 1) y L1-01-89 usando el siguiente protocolo:

Resumen:

1) En ratas, se indujo una neuropatía periférica por ligadura parcial del nervio ciático en una extremidad posterior.

2) Dos semanas (12-15 días) después de la inducción de neuropatía periférica se indujo alodinia mecánica (táctil) estable en la pata trasera de la extremidad afectada.

5 3) Se usaron cinco grupos de tratamiento de ratas SD macho (n = 8): control de vehículo (formulación del fármaco), 3 dosis de fármaco y un control positivo, lamotrigina (30 mg/kg). Los animales se asignaron al azar entre los grupos y el experimento se llevó a cabo usando condiciones cegadas. El estudio se dividió con n = 4/grupo en cada experimento.

4) Se obtuvieron mediciones de comportamiento basales antes de la cirugía y a intervalos postoperatorios. Las mediciones del comportamiento de la predosis se obtuvieron al medir los umbrales de retirada de la pata 12-15 días después de la ligadura nerviosa.

10 5) La eficacia del compuesto se determinó midiendo los umbrales de retirada de la pata a intervalos específicos luego del tratamiento con vehículo/compuesto.

Métodos

Animales

15 Todos los procedimientos con animales se llevaron a cabo según the UK Animals (Scientific Procedures) Act 1986 and associated guidelines. Los animales se mantuvieron en un ambiente de iluminación controlada y se les dio alimento y agua a voluntad. Se usaron ratas Sprague Dawley macho (120-140 g en el momento de la cirugía).

Administración de fármacos

Las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche con acceso libre a agua y se alimentaron 4 horas postdosis.

20 Se prepararon compuestos de ensayo y lamotrigina (30 mg/kg, volumen: 10 mL/kg) en la formulación designada (DMSO al 10%, Solutol HS 15/80% y solución salina al 0.9% para administración por vía oral) y se administraron por vía de la ruta elegida.

Inducción de alodinia neuropática táctil

25 La alodinia se examinó en el modelo de dolor neuropático inducido por la ligadura parcial del nervio ciático según lo descrito por Seltzer et al (1990). Las ratas se anestesiaron (inhalaación de isoflurano/O₂), el nervio ciático izquierdo se expuso al nivel medio del muslo a través de una pequeña incisión y 1/3 a 1/2 del grosor del nervio estrechamente ligado dentro de una sutura de seda de 7.0. La herida se cerró con grapas de piel. Se permitió que los animales se recuperaran y los compuestos se administraron 12-15 días después de la cirugía.

Pruebas de comportamiento

30 La alodinia táctil se evaluó midiendo los umbrales de retirada para filamentos de von Frey calibrados. Como una fuerza superior a 15 g puede levantar la pata y provocar una respuesta, 15 g representó el punto de corte. Los animales se colocaron en una cámara de metacrilato con piso de rejilla metálica que daba acceso a la parte inferior de sus patas y se les permitió aclimatarse antes del inicio del experimento. La alodinia táctil se probó tocando la superficie plantar de la pata trasera con filamentos de von Frey en orden ascendente de fuerza durante hasta 6 segundos. Se observó una respuesta positiva si la pata se retira bruscamente o si se retorció al retirar el filamento.

35 Una vez que se estableció una respuesta de retirada positiva, se volvió a probar la pata, comenzando con el siguiente filamento de von Frey descendente hasta que no se produjo ninguna respuesta. La menor cantidad de fuerza requerida para provocar una respuesta se registró como el umbral de retirada de la pata (en gramos).

Los datos también se expresaron como porcentaje del efecto máximo posible (% MPE) definido como:

40 La alodinia se midió tanto en la pata ipsilateral (ligada) como en la contralateral (no ligada) antes de (predosis) y en un punto de tiempo establecido después de la administración del compuesto o vehículo (postdosis). Los grupos de tratamiento fueron aleatorizados y cegados. Se usaron grupos de ocho ratas.

Se obtuvieron mediciones del comportamiento de la predosis midiendo los umbrales de retirada de la pata 12-15 días después de la ligadura del nervio; antes del inicio del tratamiento farmacológico.

45 El compuesto/vehículo se administró a dosis especificadas. Después del tratamiento, se tomaron más lecturas; 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración p.o.

Análisis estadístico

Los datos sin procesar se analizaron mediante pruebas estadísticas paramétricas, incluido el análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de la prueba post hoc de Tukey, medidas repetidas de ANOVA.

Se estableció p <0:05 como el nivel de significación estadística.

Referencia: Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43:205±218.

Resultados

Los resultados se muestran en la figura 4 y en la tabla 4 a continuación:

5

Tabla 4 - comparación de LT-01-25 y L1-01-89

	LT-01-25 (10mg/kg)	LT-01-89 (30mg/kg)
Presión mecánica	1 h---80%	1 h---70%
Porcentaje de inversión de la hiperalgesia de predosis	3 h---90%	3 h---50%
	6 h---40%	6 h---20%
Estímulo frío (10 °C)	1 h---85%	1 h---70%
Porcentaje de inversión de la hiperalgesia de predosis después de 1 h	3 h---35%	3 h---65%
	6 h---35%	6 h---10%

(iv) Niveles de líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma

Sistema de prueba	ratas SD, 243-272 g, macho, N = 9, compradas de SLAC Laboratory Animal Co. LTD
Estado alimentario	En ayunas durante la noche, acceso gratuito al agua y alimentación 4 horas postdosis.
Administración	PO: 3 mg/kg (10 mL/kg) por sonda oral (N = 9)
Recolección de sangre	El animal se restringió manualmente en los puntos de tiempo designados, se recogieron aproximadamente 150 µL de muestra de sangre mediante punción cardíaca en tubos EDTA-2K. Las muestras de sangre se mantuvieron primero en hielo húmedo y se centrifugaron para obtener plasma (2000 g, 4 °C, 10 min) dentro de los 30 minutos posteriores al muestreo.
Colección CSF	1. El animal fue sacrificado bajo CO ₂ puro. 2. La CSF se recogió mediante punción directa de la aguja de mariposa en la cisterna magna, usando el hueso occipital y las alas del atlas como puntos de referencia. 3. Se usó una hoja de papel de color blanco como fondo para controlar el cambio de color en la muestra justo arriba de la aguja durante la recolección. 4. Al observar el cambio de color, el tubo de PE se sujetó rápidamente por encima del cambio de color y se cortó justo por encima del sitio de sujeción. La muestra clara se extrae en la jeringa.
Almacenamiento y disposición de muestras	Las muestras de plasma se almacenarán temporalmente en hielo seco y se transferirán a un congelador a -80 °C para su conservación a largo plazo. Las muestras de respaldo se descartarán después de 3 semanas a menos que se especifique. Las soluciones de dosificación no usadas se almacenarán a una nevera de 4 °C y se desecharán dentro de 1 semana después de la finalización del estudio.

Resultados

10 Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5 - Datos de CSF para LT-01-25 y L1-01-89 (comparador)

	LT-01-25	LT-01-89

ES 2 700 125 T3

Niveles de CSF (dosis p.o. de 3 mg/kg después de 2 horas)	95 ng/mL (900 X EC ₅₀)	27 ng/mL (180 X EC ₅₀)
---	------------------------------------	------------------------------------

(v) Datos de estabilidad microsomal.

Los datos de estabilidad microsomal de rata y humano se obtuvieron usando protocolos bien establecidos conocidos por los expertos en el arte.

5 El protocolo de estabilidad microsomal humano se detalla a continuación.

Datos microsomales humanos

Métodos de incubación

10 El ensayo de estabilidad metabólica se realizó incubando cada compuesto de prueba (1 μ M) con microsomas de hígado humano por duplicado a 37 °C y 0.4 mg/mL de concentración de proteína. La reacción metabólica se inició mediante la adición de un sistema de regeneración de NADPH (esto es, NADPH es el cofactor requerido para el metabolismo mediado por CYP450) y se detuvo en varios puntos de tiempo durante el período de incubación de 60 minutos mediante la adición de acetonitrilo. Se incluyeron muestras de control (que no contenían NADPH) (y se detuvieron a los 2, 30 y 60 minutos) para controlar la posible degradación en ausencia de cofactor. Las muestras se analizaron mediante UPLC-MS (Waters/Micromass Xevo G2 QTOF) con ionización por electroaspersión positiva y 15 datos espectrales de MS adquiridos en un rango de masa de 80 a 1200 Daltons.

Cálculos

20 Los datos de concentración de compuesto de ensayo frente al tiempo se ajustaron a una función de disminución exponencial para determinar la constante de velocidad de primer orden para el agotamiento del sustrato. En los casos en que fue evidente una clara desviación de la cinética de primer orden, solo se usó la porción lineal inicial del perfil para determinar la constante de velocidad de degradación (k). Cada constante de velocidad de agotamiento del sustrato se usó para calcular: [1] una vida media de degradación, [2] un valor de eliminación intrínseca in vitro (CL_{int}, in vitro); [3] un valor de aclaramiento intrínseco hepático in vivo predicho (CL_{int}); [4] un valor de depuración de la sangre in vivo previsto (CL_{blood}); y [5] una proporción de extracción hepática (EH) predicha in vivo.

$$[1] \quad t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$$

$$[2] \quad CL_{int, \text{ in vitro}} = \frac{k}{\text{contenido de proteína microsomal (0.4 mg proteína/mL)}}$$

$$[3]^* \quad CL_{int} = CL_{int, \text{ in vitro}} \times \frac{\text{masa del hígado(g)}}{\text{peso corporal (kg)}} \times \frac{\text{proteína microsomal mg}}{\text{masa del hígado(g)}}$$

$$[4]^* \quad CL_{\text{ sangre}} = \frac{Q \times CL_{int}}{Q + CL_{int}}$$

$$[5]^* \quad E_H = \frac{CL_{\text{ sangre}}}{Q} = \frac{CL_{int}}{Q + CL_{int}}$$

* Los siguientes parámetros de escala fueron asumidos en los cálculos anteriores:

Especies	Masa de hígado (g hígado/kg peso corporal)	Proteína microsomal (mg/g masa de hígado)	Flujo sanguíneo hepático (Q) (mL/min/kg peso corporal)
Humano	25.7	32	20.7

^aRing et al. (2011) Journal of Pharmaceutical Sciences, 100:4090-4110.

NOTA:

- 5 Los cálculos del aclaramiento intrínseco se basan en el "método $T_{1/2}$ in vitro" (Obach, 1999, Drug Metab. Dispos. 27: 1350-1359), que supone:
- 1) La concentración de sustrato empleada está muy por debajo de la K_M aparente para la rotación del sustrato; y,
 - 2) No hay una inhibición significativa del producto, ni existe una inactivación basada en el mecanismo de la enzima.
- 10 El uso de microsomas hepáticos en la predicción de la proporción de extracción hepática in vivo tiene dos suposiciones inherentes adicionales (Obach, 1999) que:
- 1) El metabolismo oxidativo dependiente de NADPH predomina sobre otras rutas metabólicas (esto es, metabolismo conjugativo directo, reducción, hidrólisis, etc.); y,
 - 2) Las tasas de metabolismo y las actividades enzimáticas in vitro reflejan verdaderamente de las que existen in vivo.
- 15 Los datos se deben considerar dentro de estos términos de referencia.

El límite de sensibilidad de este ensayo corresponde a una pérdida del compuesto del 15% a lo largo de la duración del ensayo. Para los compuestos que muestran una pérdida <15% en 60 minutos (esto es, vida media de degradación > 247 min), los parámetros de estabilidad metabólica basados en una concentración de proteína microsomal de 0.4 mg/mL se informan a continuación:

Especies	In vitro CL _{int} (μL/min/mg proteína)	Microsoma-Prevista E _H
Humano	<7	<0.22
Rata	<7	<0.15
Ratón	<7	<0.13

5

Resultados

Los resultados para los estudios microsómicos de ratas y humanos se muestran en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6 - Datos microsomales de ratas y humanos para LT-01-25 y L1-01-89 (comparador)

Microsoma usado	LT-01-25	L1-01-89
Microsomas de rata (1μM) (t _{1/2}), CI	741min, 3.35mL/min/kg 1155 min (t _{1/2})* 1.07 mL/min/kg (CI)*	121 min 20.38mL/min/kg 165min (t _{1/2})* 5.26 mL/min/kg (CI)*
Microsomas humanos (1μM) (t _{1/2}), CI	495 min (t _{1/2})* 2.7 mL/min/kg (CI)*	138.6 min (t _{1/2})* 6.2 mL/min/kg (CI)*

10 Ejemplo 9 - Evaluación biológica de LT-01-26 (Ejemplo 6)

El efecto de LT-01-26 sobre el porcentaje de inversión al estímulo frío (10 °C) se investigó usando el protocolo descrito en el ejemplo 8, sección (iii) anterior. En todos los casos se usaron ratas Wistar, macho, en ayunas (n = 6/grupo). El vehículo era DMSO al 10%/Solutol HS15 al 10%/solución salina al 80%. Se administraron 10 mL/kg p.o. Los resultados se sometieron a ANOVA de una vía, comparación con un grupo de vehículo de emparejamiento por tiempo usando la prueba HSD de Tukey *p < 0.05, ** p < 0.01, ***p < 0.001.

15

Resultados

Los resultados se muestran en la figura 5.

Ejemplo 10 - Modelo de dolor neuropático diabético inducido por estreptozocina

La eficacia de LT-01-25 en la alodinia mecánica en ratas neuropáticas inducidas por estreptozocina (STZ) se midió usando la metodología descrita a continuación. También se generaron datos comparativos para la eficacia de gabapentina (Gbp).

20

Método

La alodinia mecánica se midió usando el umbral de retirada de la pata trasera (PWT) usando la prueba de filamento de von Frey. En todos los casos se usaron ratas Wistar (~200g, SLAC). La estreptozocina, obtenida de Sigma, se inyectó por vía intraperitoneal (inyección IP) en el momento cero (0 días). Se inyectó una cantidad de efecto de 60 mg/kg de estreptozocina. Las pruebas de PWT y de glucosa en sangre se midieron después de 7 días (blanco (BL)) antes de administrar el vehículo o el compuesto y se tomaron mediciones adicionales de PWT a 1, 3, 4 y 6 horas, 1, 3 y 6 horas o 3, 6, 9 y 12 horas después de la administración del vehículo o compuesto.

25

Compuestos usados:

ES 2 700 125 T3

Vehículo II (DSS): DMSO al 10% + Solutol al 1% + solución salina al 80%, p.o. 10 mg/kg

Gabapentina: 30, 60 mg/kg en DSS, p.o. 10 mL/kg

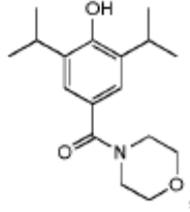
LT-01-25: 3, 10, 30 y 100 mg/kg en DSS, p.o. 10 mL/kg

Resultados

- 5 Los resultados se muestran en las figuras 6 (a) y 6 (b).

REIVINDICACIONES

1. (4-(hidroxi)-3,5-diisopropilfenil)(morfolino)metanona,



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso en terapia.
- 10 4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso en el tratamiento del dolor.
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 4, en el que el dolor es dolor crónico.
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 4, en el que el dolor es dolor neuropático.
- 15 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso como un anestésico.

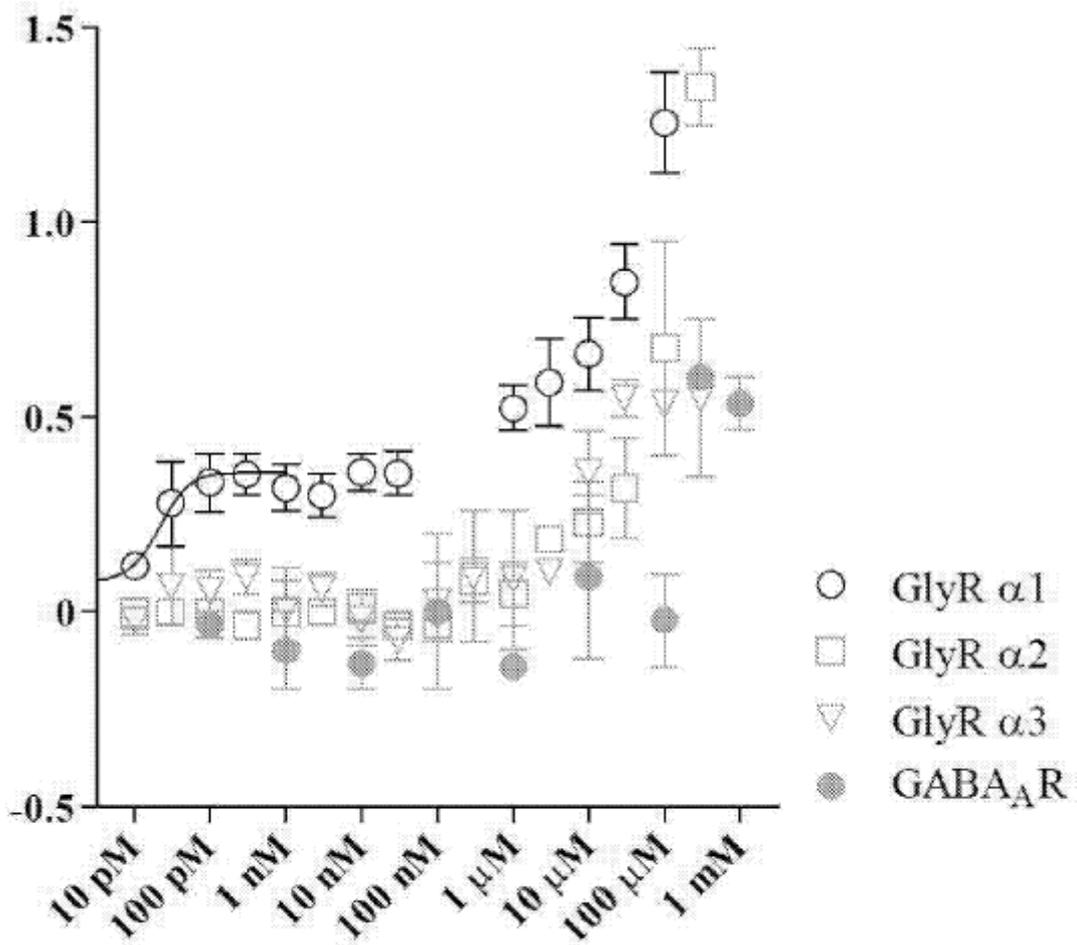


Figura 1

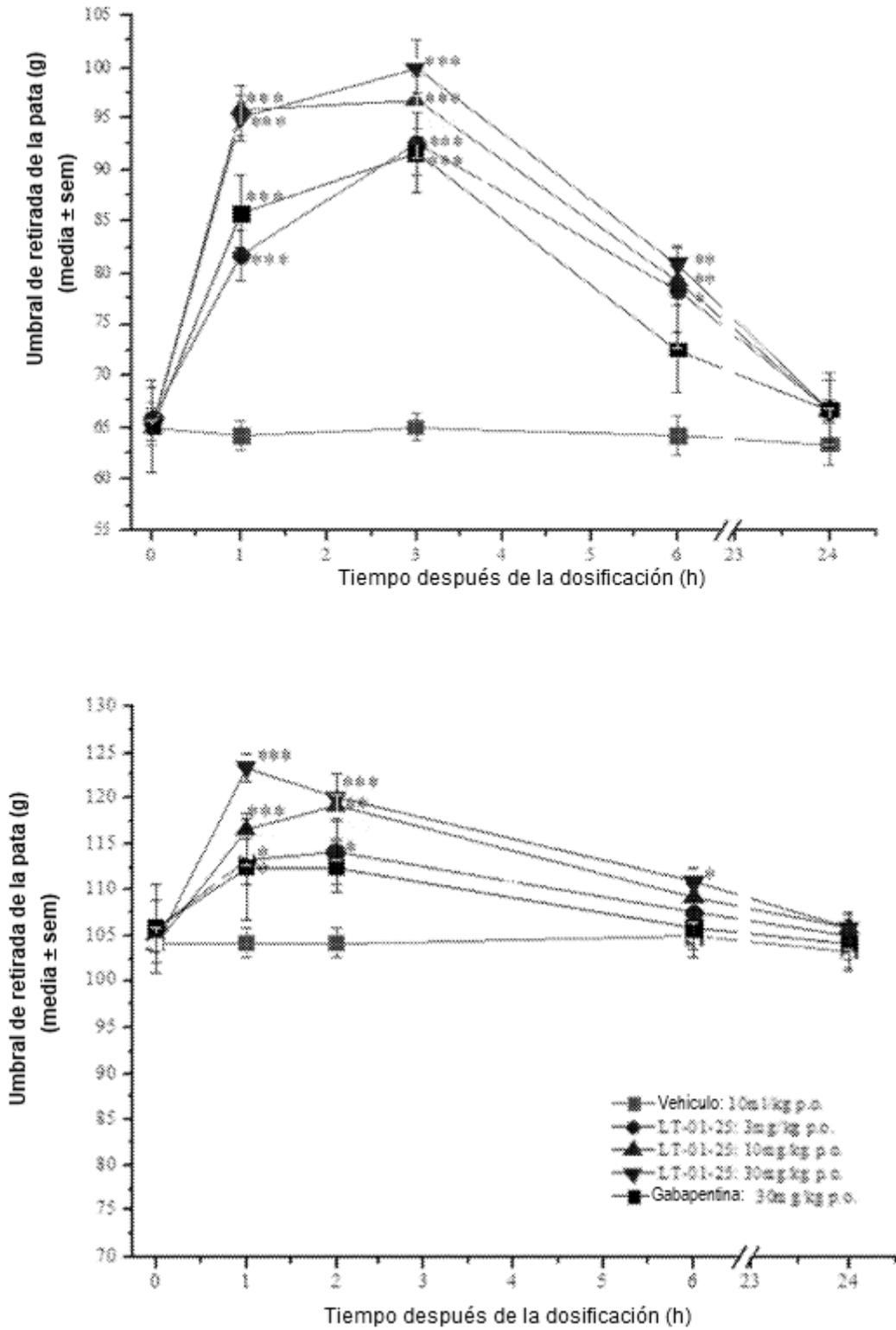


Figura 2(a)

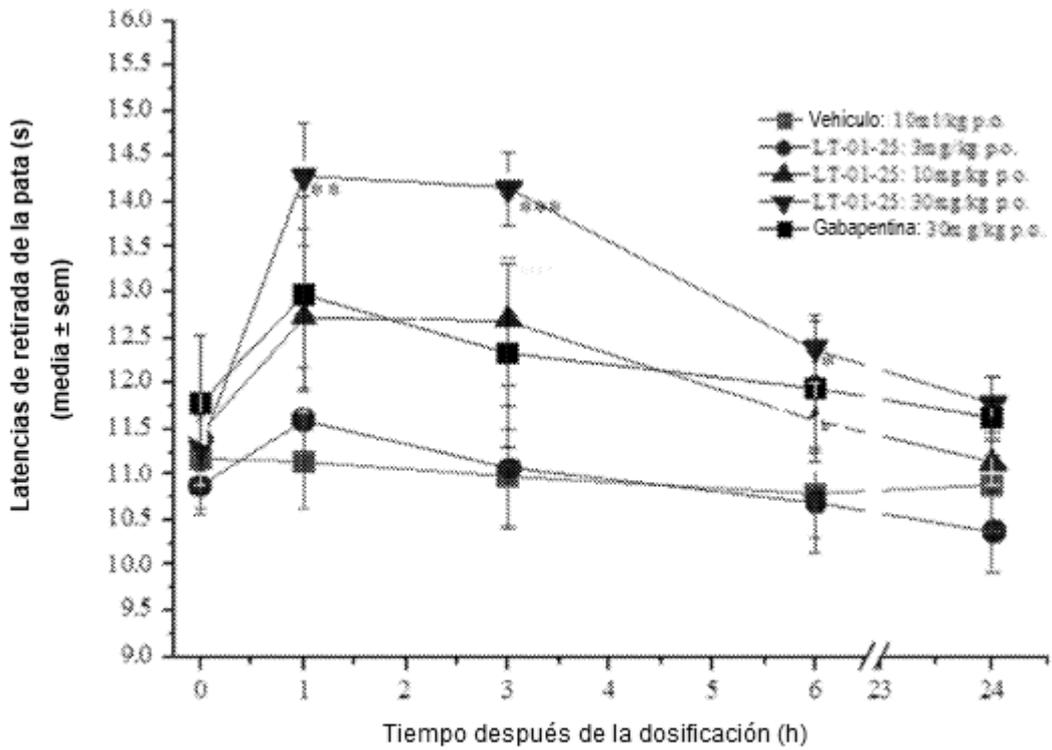
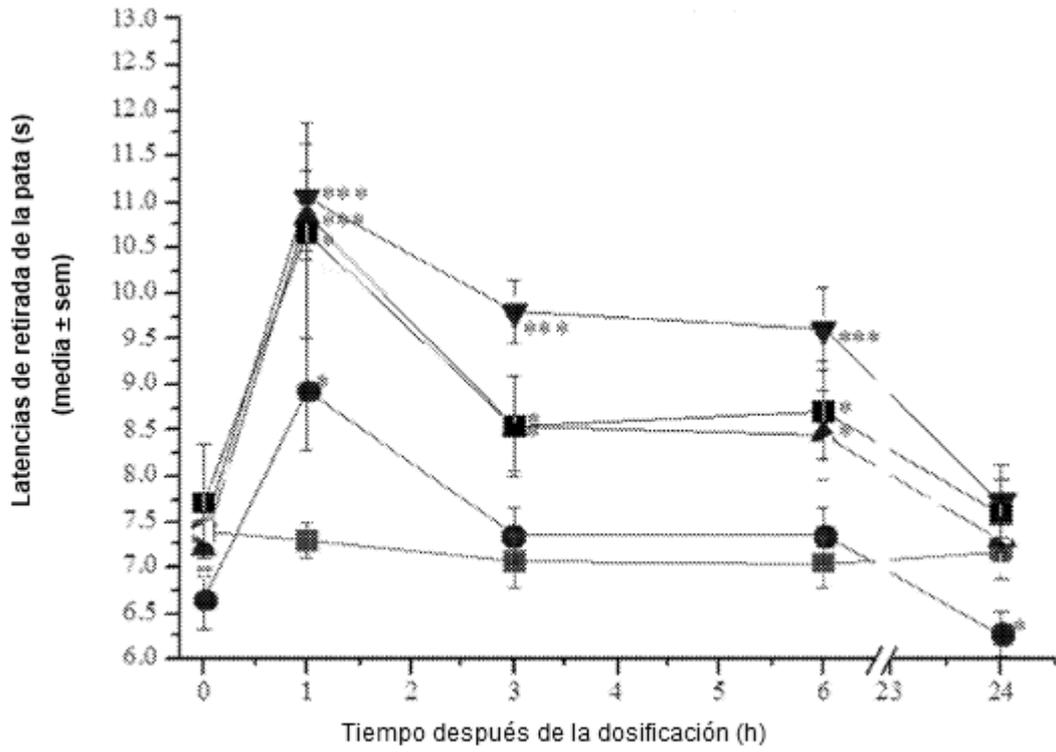


Figura 2(b)

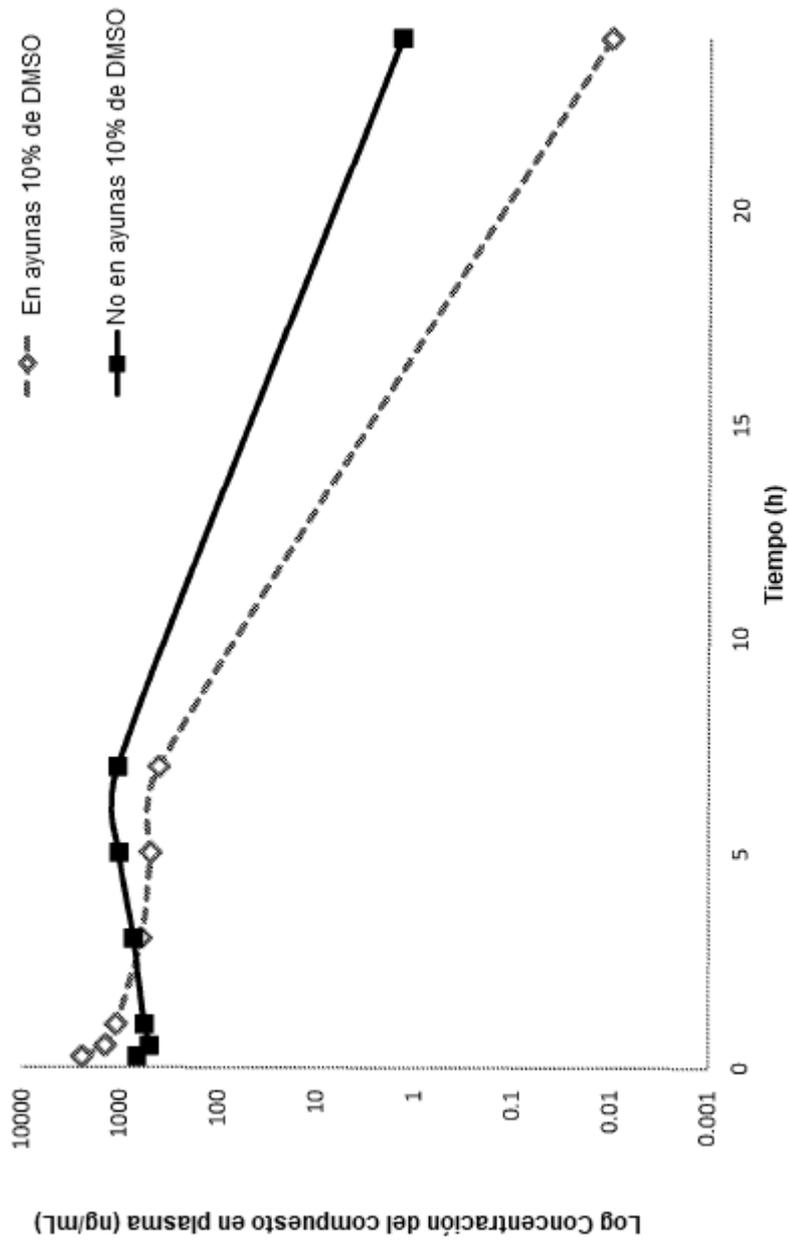


Figura 3(a)

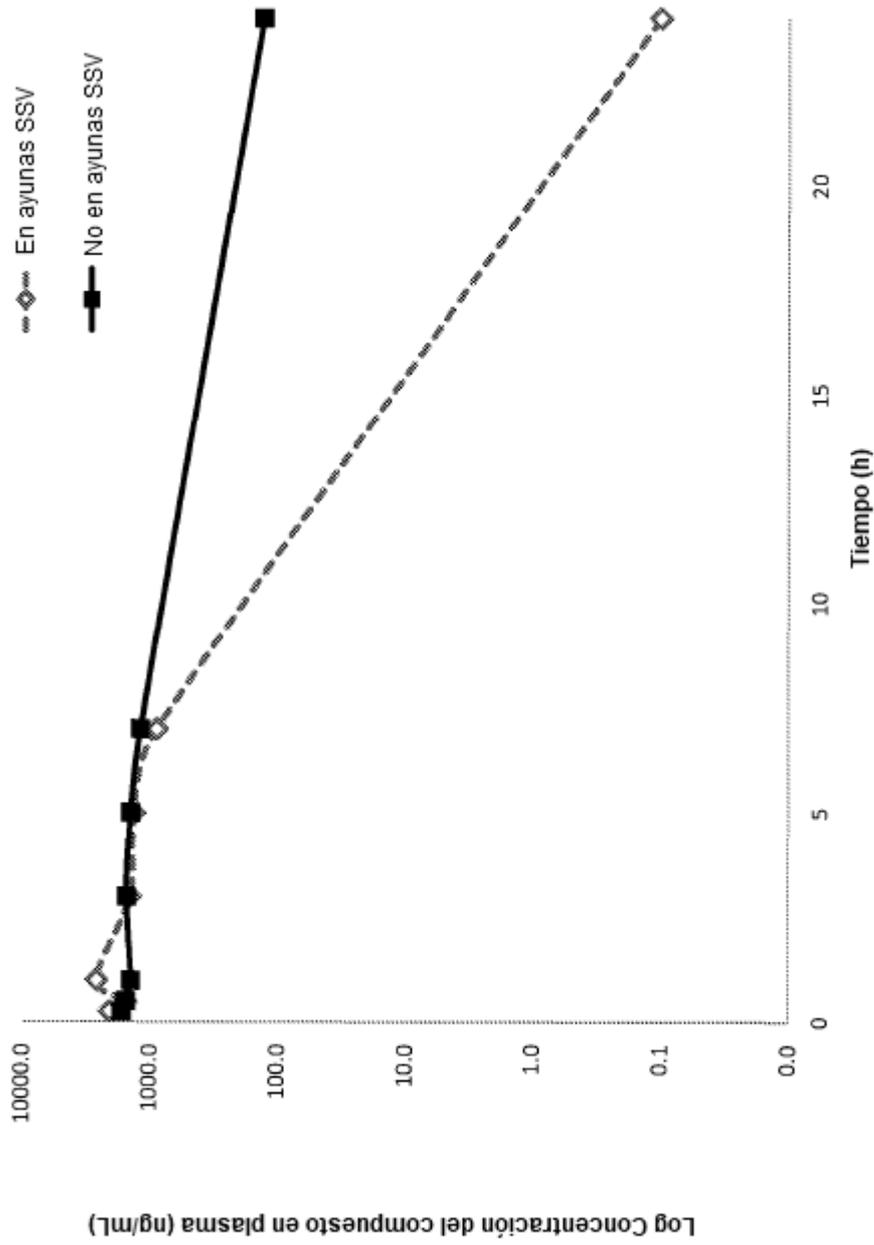


Figura 3(b)

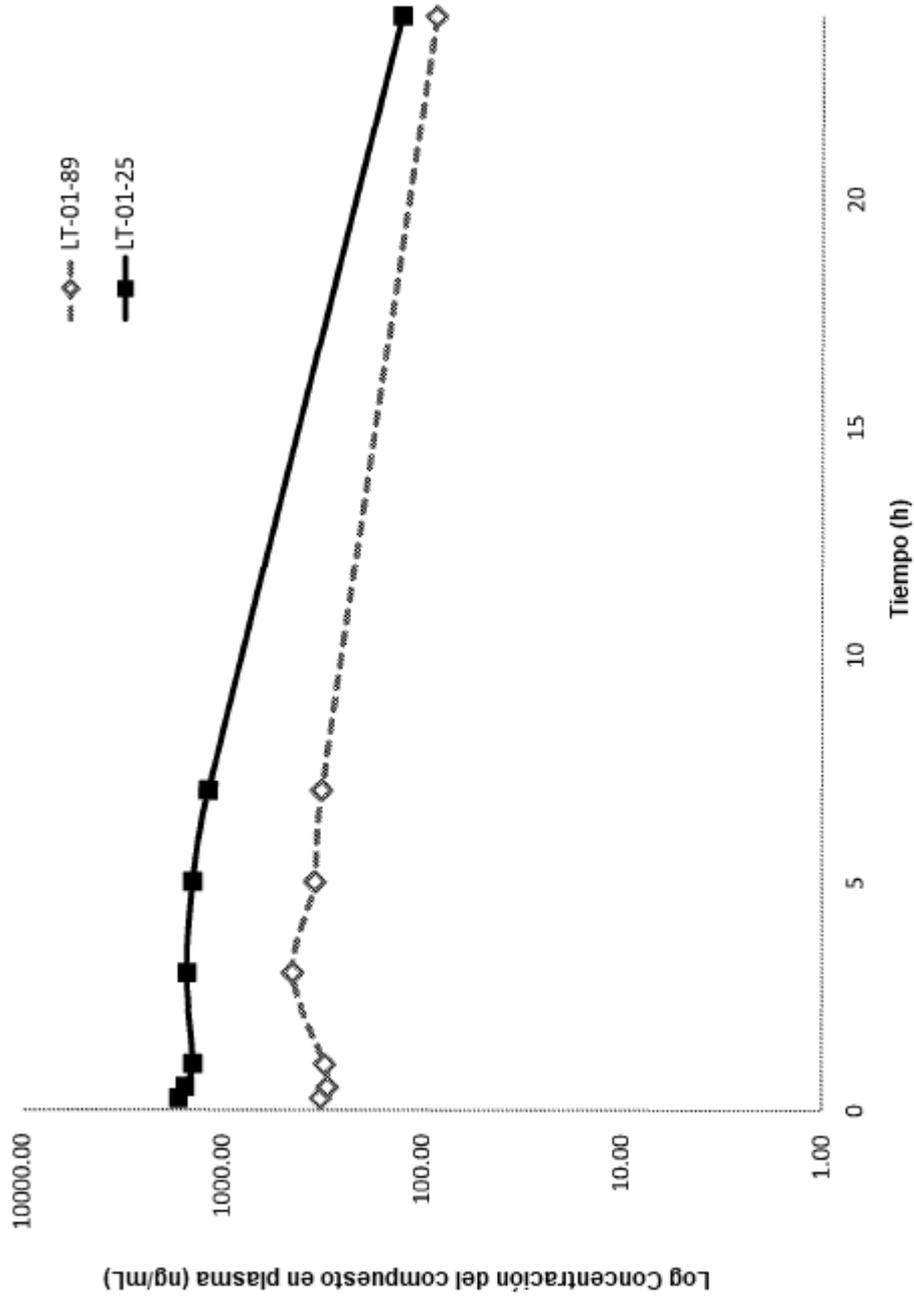


Figura 3(c)

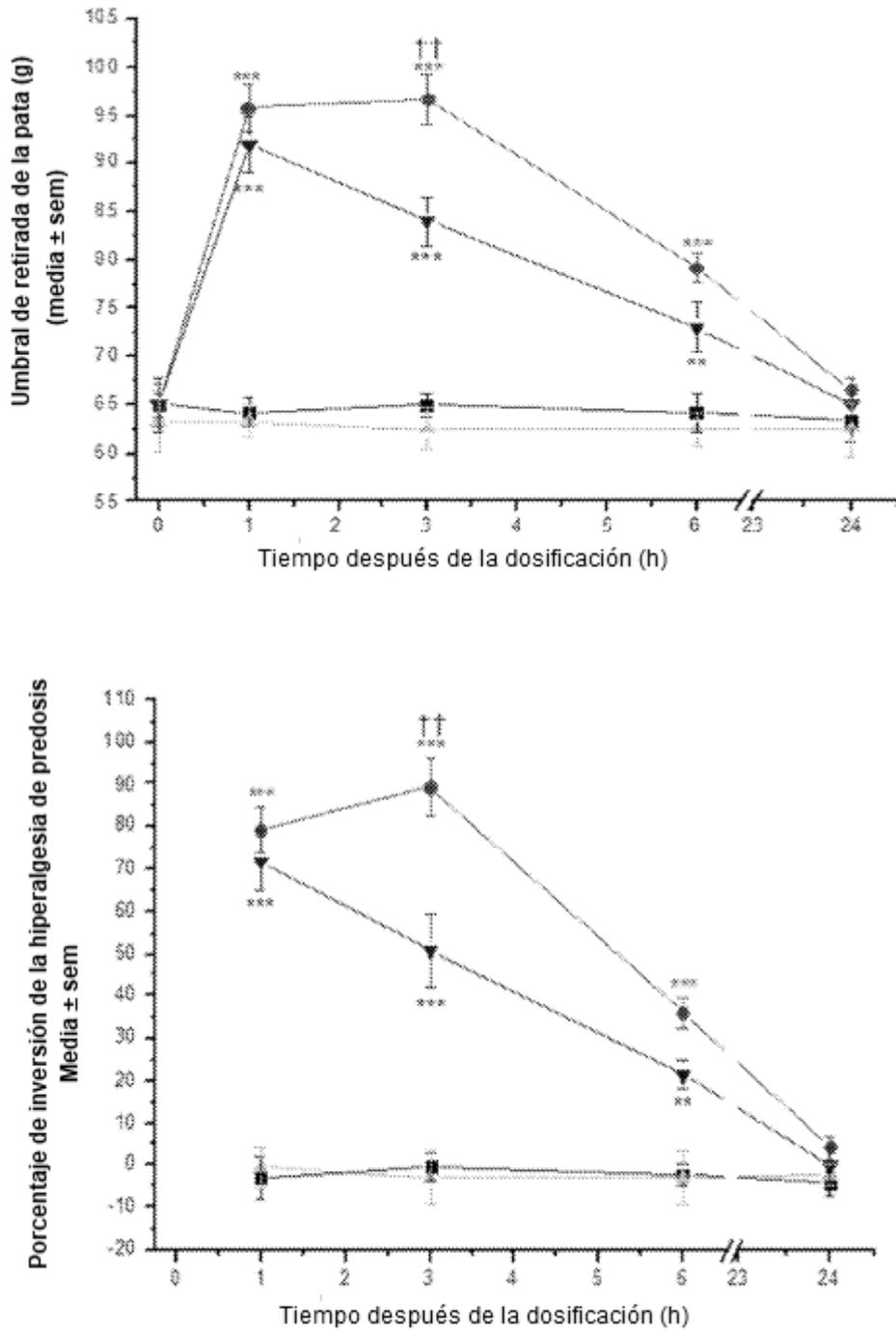


Figura 4(a)

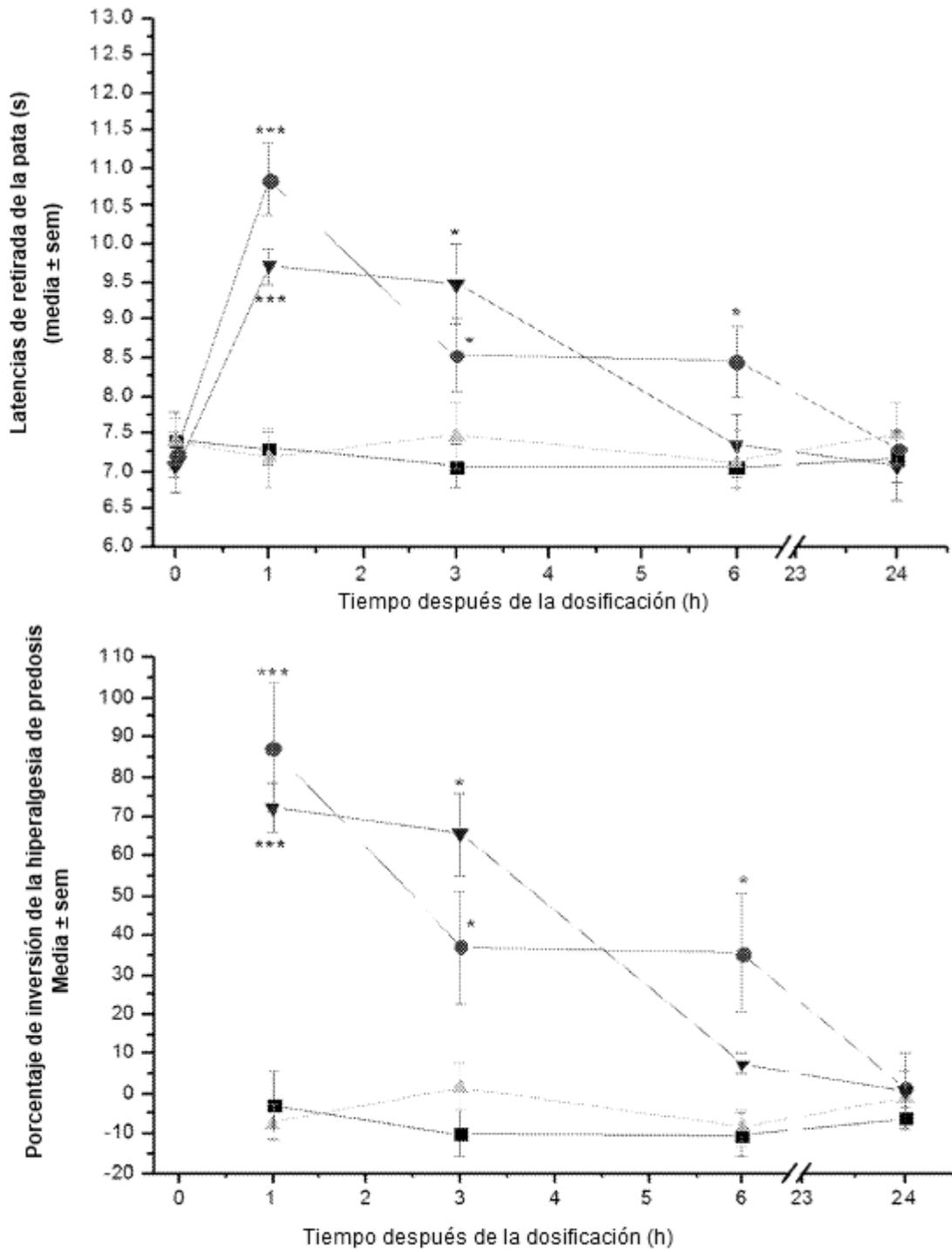


Figura 4(b)

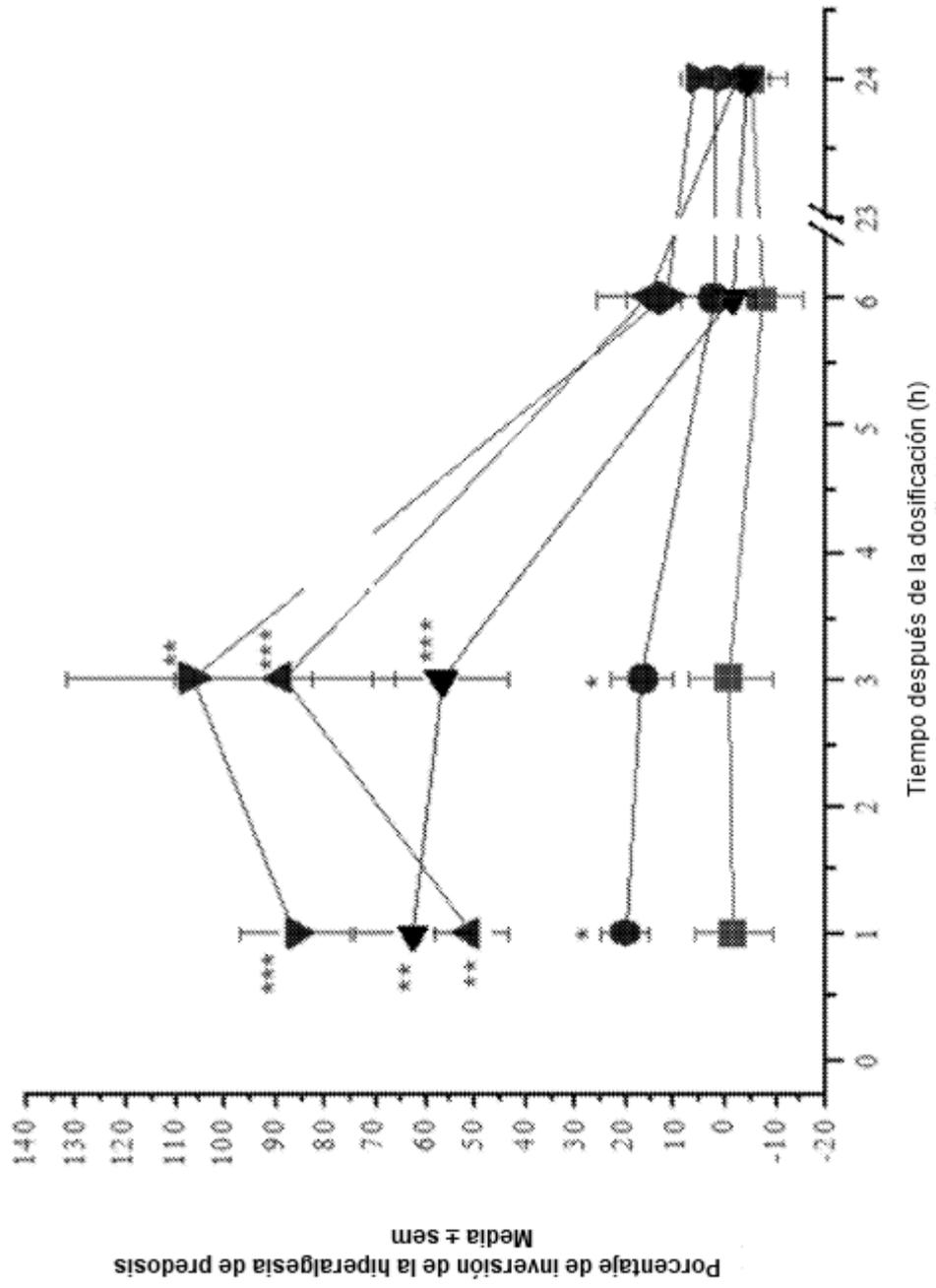


Figura 5

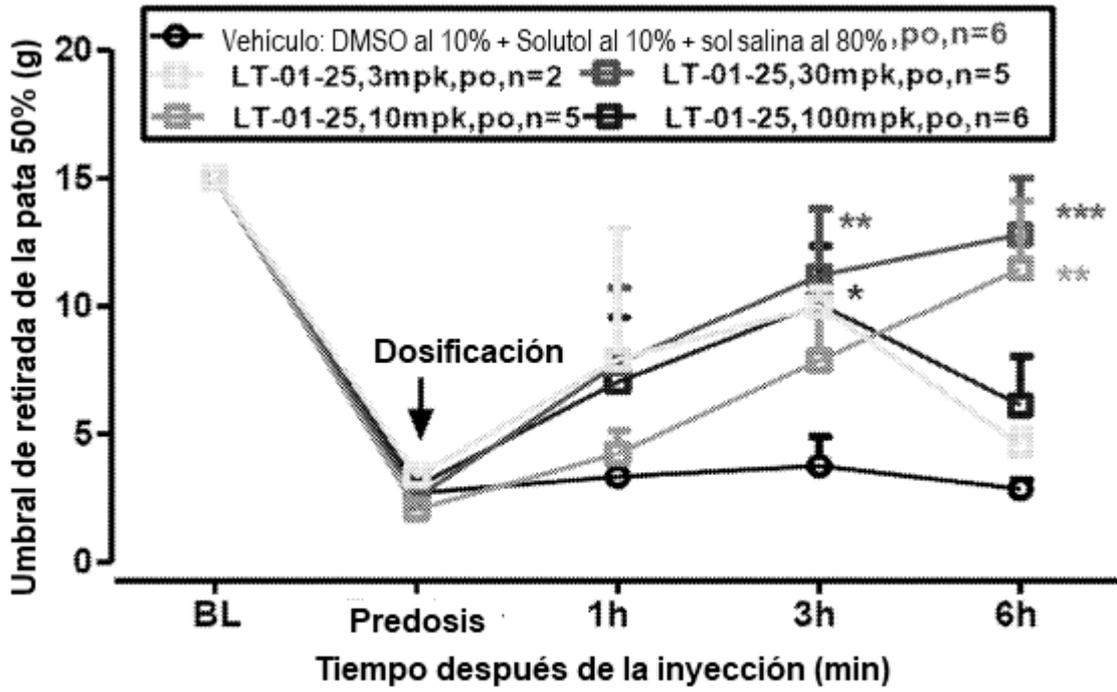


Figura 6(a)

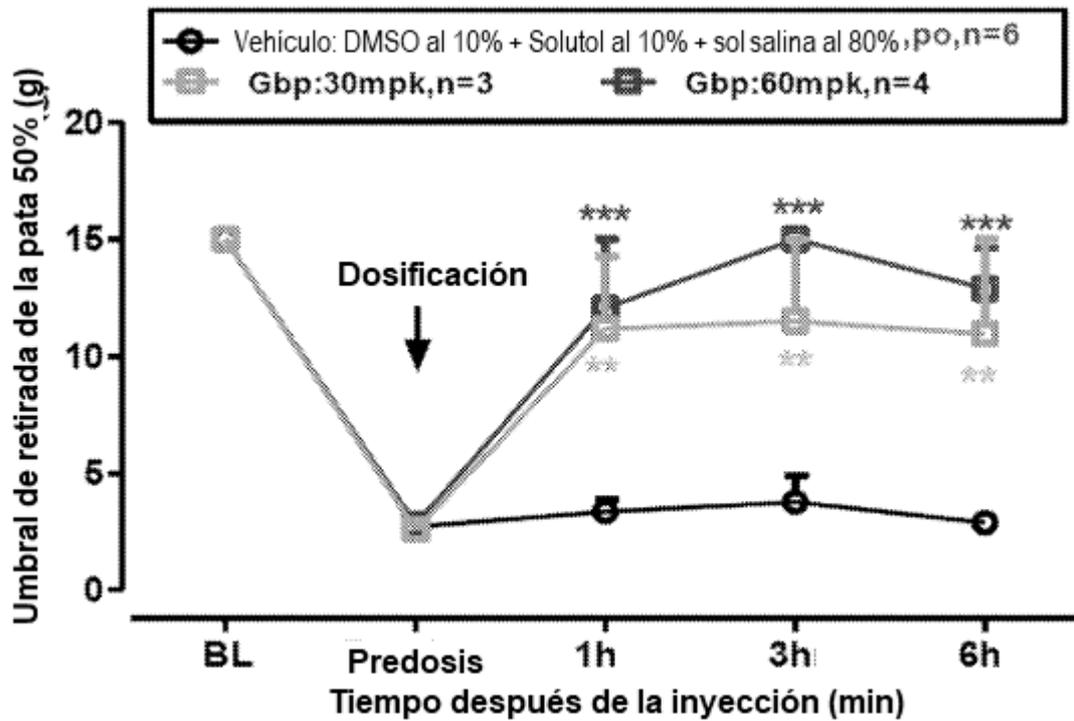


Figura 6(b)