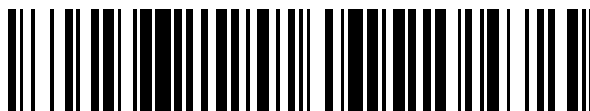


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 640**

51 Int. Cl.:

C07C 327/44 (2006.01)

A61K 31/265 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2015 PCT/EP2015/055379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140081**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2015 E 15713400 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3119744**

54 Título: **Derivados de 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-n-aril-tioacrilamida**

30 Prioridad:

18.03.2014 EP 14000994
18.03.2014 US 201461954844 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2019

73 Titular/es:

ALGIAX PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Max-Planck-Straße 15a
40699 Erkrath, DE

72 Inventor/es:

HASSE, BIRGIT y
KOOPMANS, GUIDO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 640 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-n-aril-tioacrilamida

La presente descripción se refiere a nuevos compuestos de fórmula I o una isoforma tautomérica y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, un procedimiento para su preparación y su uso en la modulación del complejo receptor GABA_A.

Los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que responden a la modulación del complejo receptor GABA_A. La superfamilia de receptores GABA_A representa una de las clases de receptores a través de los cuales actúa el principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico o GABA. Ampliamente distribuida, aunque de manera desigual, a través del cerebro de los mamíferos, el GABA media muchas de sus acciones a través de un complejo de proteínas denominado receptor GABA A, que causa alteración en la conductancia del cloruro y la polarización de la membrana.

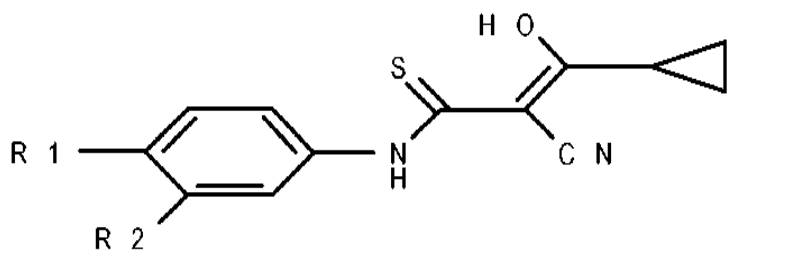
En el documento de Patente Internacional WO 2014/001281 A1 se describen derivados de feniltiazol considerados útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central que responden a la modulación de los receptores GABA_A que contienen la subunidad α5.

Se han caracterizado varios ADNc para subunidades del receptor GABA_A. Hasta la fecha, se han identificado al menos 6 subunidades alfa, 3 beta, 3 gamma, 1 εpsilon, 1 delta y 2 rho. En general, se acepta que los receptores nativos de GABA A están compuestos típicamente de 2 subunidades alfa, 2 beta y 1 gamma (*Pritchett and Seeburg Science* 1989; 245: 1389-1392 y Knight et al., *Recept. Channels* 1998; 6: 1-18). La evidencia, como la distribución de mensajes, la localización del genoma y los resultados del estudio bioquímico, sugiere que las principales combinaciones de receptores naturales son alfa 1 beta 2 gamma 2, alfa 2 beta 3 gamma 2, alfa 3 beta 3 gamma 2 y alfa 5 beta 3 gamma 2 (Mohler et al., *Neuroch. Res.* 1995; 20 (5): 631-636).

Se describen compuestos, particularmente compuestos de fórmula I, que se unen a receptores de la superficie celular. Los compuestos preferidos de la invención se unen a los receptores GABA, en particular, estos compuestos poseen afinidad por los receptores GABA_A. Por tanto, estos compuestos se consideran de uso potencial en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades o trastornos en pacientes que se caracterizan por la modulación de los receptores GABA_A.

En una realización especial, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, la prevención o el alivio de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico con o sin agorafobia, la agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias a animales y de otro tipo, incluyendo fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias; trastornos por estrés que incluyen trastornos por estrés posttraumático y agudo; trastornos del sueño; trastorno de la memoria; neurosis; trastornos convulsivos, por ejemplo, epilepsia o convulsiones febriles en niños; migraña, trastorno del estado de ánimo; trastornos depresivos o bipolares, por ejemplo, episodio único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, trastornos maníacos bipolares I y bipolares II y trastorno ciclotímico, trastorno psicótico, incluida la esquizofrenia; neurodegeneración derivada de isquemia cerebral; trastorno hiperactivo y déficit de atención; dolor y nocicepción; emesis, incluyendo emesis aguda, tardía y anticipada, en particular, emesis inducida por quimioterapia o radiación; mareo por movimiento, náuseas y vómitos posoperatorios; trastornos de la alimentación que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; neuralgia, por ejemplo, neuralgia del trigémino; espasmos musculares o espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos; los efectos del abuso de sustancias o la dependencia, incluida la abstinencia de alcohol y trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral, apoplejía, traumatismo craneal; tinnitus, trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en sujetos que sufren los efectos del *jet lag* o el trabajo por turnos.

Los nuevos compuestos de la presente descripción son compuestos de la fórmula I o una isoforma tautomérica de los mismos:



en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilsulfonilo inferior, ciano, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, carboxi, alquilaminosulfonilo inferior, perfluoroalquilo inferior, alquiltio inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, (alquiltio inferior)alquilo inferior, (alquilsulfonil inferior)alquilo inferior, (alquilsulfonil inferior)alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alcanóilo inferior, aroílo, arilo, ariloxi, en donde el término «inferior» se refiere a 1 a 3 átomos de carbono y R2 es metilo y sus sales de adición de bases

farmacéuticamente aceptables, no tóxicas.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término «sal farmacéuticamente aceptable» abarca sales de adición de ácido y base no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Las sales de adición de ácido no tóxicas aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embólico, ácido enántico y similares. Los compuestos que son de naturaleza ácida pueden formar sales con diversas bases farmacéuticamente aceptables. Las bases que se pueden usar para preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos ácidos son aquellas que forman sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables como, por ejemplo, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio, en particular, pero sin limitarse a estas. Las bases orgánicas adecuadas incluyen N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaina (N-metilglucamina), lisina, arginina o histidina y procaína, pero sin limitarse a estas.

Las sales fisiológicamente aceptables de los derivados de 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-aril-tioacrilamida de acuerdo con la presente descripción pueden ser sales metálicas o de amonio de las sustancias/los compuestos de acuerdo con la descripción, que contienen un grupo carboxílico libre. Las que son particularmente preferidas son, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, y también sales de amonio que derivan de amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, di- o trietilamina, di- o trietanolamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, histidina o etilendiamina.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término «profármaco» significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de acuerdo con la presente descripción que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables, pero sin limitarse a estos. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos inmunomoduladores de la descripción que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos conocidos, como los que se describen en *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995) y *Design of prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985). Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, los términos «amida biohidrolizable», «éster biohidrolizable», «carbamato biohidrolizable», «carbonato biohidrolizable», «ureido biohidrolizable», «fosfato biohidrolizable» significan una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferirle a este compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, como la captación, la duración de la acción o el inicio de la acción o 2) es biológicamente inactivo, pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen ésteres alquílicos inferiores, ésteres aciloxialquílicos inferiores (tales como ésteres acetoximetílico, acetoxietílico, aminocarboniloximetílico, pivaloioximetílico y pivaloioxietílico), ésteres lactonílicos (tales como ésteres ftalidílicos y tioftalidílicos), ésteres alcoxiaciloxialquílicos inferiores (tales como los ésteres metoxicarbonil-oximetílico, etoxicarboniloxietílico e isopropoxicarboniloxietílico), ésteres alcoxiálquílicos, ésteres de colina y ésteres acilaminoalquílicos (tales como los ésteres acetamidometílicos), pero sin limitarse a estos. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen amidas de alquilo inferior, amidas de [alfa]-aminoácido, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo, pero sin limitarse a estas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéter aminas, pero sin limitarse a estos.

Ejemplos de alquilo, alcoxi, alquiltio y alquilcarbonilo, teniendo cada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, son metilo, etilo, propilo e isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio e isopropiltio y acetilo, etilcarbonilo y propilcarbonilo. El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Entre los compuestos preferidos de fórmula I están aquellos en los que R₂ es metilo y R₁ se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, yodo, trifluorometilo, ciano, nitro, metanosulfinilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfinilo y trifluorometanosulfonilo.

Compuestos especialmente preferidos son 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3)-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclo-propil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro-fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometanosulfinil-3-metilfenil)tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometanosulfonil-3-metilfenil)-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-cloro-3-metilfenil)-3-hidroxi-tioacrilamida y sus isoformas tautoméricas, sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas o profármacos de los mismos.

La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I anteriores o un tautómero de los mismos o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

como se define arriba, opcionalmente junto con al menos un portador, excipiente o diluyente, farmacéutico, aceptable e inerte.

Además, la presente descripción se refiere a los compuestos y las composiciones anteriores como un medicamento, en particular, para el tratamiento, la prevención o el alivio de trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias a animales y otras, incluidas las fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias; trastornos por estrés que incluyen trastornos por estrés postraumático y agudo; trastornos del sueño; trastorno de la memoria; neurosis; trastornos convulsivos, por ejemplo, epilepsia o convulsiones febriles en niños; migraña, trastorno del estado de ánimo; trastornos depresivos o bipolares, por ejemplo, episodio único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, trastornos maníacos bipolares I y bipolares II y trastorno ciclotímico, trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia; neurodegeneración derivada de isquemia cerebral; desorden hiperactivo y déficit de atención; dolor y nocicepción incluyendo dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor inflamatorio, emesis, incluyendo emesis aguda, tardía y anticipada, en particular, emesis inducida por quimioterapia o radiación; mareo por movimiento, náuseas y vómitos posoperatorios; trastornos de la alimentación que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; neuralgia, por ejemplo, neuralgia del trigémino; espasmos musculares o espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos; los efectos del abuso de sustancias o la dependencia, incluida la abstinencia de alcohol y trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral, apoplejía, traumatismo craneal; tinnitus, trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en sujetos que sufren los efectos del *jet lag* o el trabajo por turnos o de un cuerpo animal vivo, incluido un ser humano, cuyo trastorno, enfermedad o afección responda a la modulación del complejo del receptor GABA_A. Esto puede comprender la etapa de administrar a dicho cuerpo vivo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de composición como se describe anteriormente con detalle.

Las composiciones ópticamente puras pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente utilizando agentes de resolución conocidos o columnas quirales, así como otras técnicas estándar de química orgánica sintética. Los compuestos usados en la descripción pueden incluir compuestos que sean racémicos, que estén estereoméricamente enriquecidos o que sean estereoméricamente puros y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término «solvato» significa un compuesto de la presente descripción o una sal del mismo que incluya, además, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «estereoisómero» abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos de esta descripción. Además, el término «estereoisómero» incluye también tautómeros que son isómeros de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente mediante una reacción química (tautomerización).

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término «estereoméricamente puro» o «enantioméricamente puro» significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su contraestereoisómero o enantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereomérico o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene un 80 %, 90 % o 95 % o más de un estereoisómero y un 20 %, 10 % o 5 % o menos del contraestereoisómero, en ciertos casos, un compuesto de la descripción se considera ópticamente activo o estereoméricamente/enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral cuando el compuesto es aproximadamente un 80 % de e. e. (exceso enantiomérico) o más, preferiblemente, mayor o igual que un 90 % de e. e. con respecto a un centro quiral particular, y más preferiblemente un 95 % de e. e. con respecto a un centro quiral particular.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término «estereoméricamente enriquecido» o «enantioméricamente enriquecido» abarca mezclas racémicas, así como otras mezclas de estereoisómeros de los compuestos de esta descripción {por ejemplo, R / S = 30 / 70, 35 / 65, 40 / 60, 45 / 55, 55 / 45, 60 / 40, 65 / 35 y 70 / 30}. Varios compuestos inhibidores de la presente descripción contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. Esta descripción abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto inhibidor particular de la descripción se pueden usar en los métodos y en las composiciones de la descripción. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver asimétricamente utilizando técnicas estándar, como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, racemates and resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of carbon compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) y Wilen, S. H., *Tables of resolving agents and optical resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Se debe tener en cuenta que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o porción de

la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

El término «derivado fisiológicamente funcional», como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no son farmacéuticamente activos en sí mismos, pero que se transforman en su forma farmacéutica activa *in vivo*, es decir, en el sujeto al que se administra el compuesto. Ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales son profármacos tales como los descritos a continuación en la presente solicitud.

El término «derivado», como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que deriva de un compuesto similar o un compuesto que se puede imaginar que surge de otro compuesto, si un átomo se reemplaza con otro átomo o grupo de átomos. El término «derivado», como se usa en la presente memoria, también se refiere a un compuesto que al menos teóricamente puede formarse a partir del compuesto precursor (véase el *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Oxford University Press. ISBN 0-19-850673-2.)

La idoneidad de una vía de administración particular de un compuesto de acuerdo con la presente descripción empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se esté tratando. Una realización ventajosa de la vía de administración para un compuesto de acuerdo con la presente descripción es por vía oral. Los expertos en la materia conocen otras vías de administración.

La dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto varía y también depende de la edad y el estado de cada paciente individual que se tenga que tratar. En una realización de la presente descripción, el intervalo de dosis diarias recomendado de un compuesto de acuerdo con la presente descripción para las afecciones y los trastornos descritos en la presente memoria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a 10 g / cuerpo, preferiblemente de 5 mg a 5 g/cuerpo y más preferiblemente de 10 mg a 2 g/cuerpo del principio activo se da generalmente para prevenir y/o tratar esta enfermedad y se administra generalmente una dosis promedio única de aproximadamente 0.5-1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g y 3 g.

Si bien el término para administrar al menos un compuesto para prevenir las enfermedades varía según la especie y la naturaleza y la gravedad de la afección que se debe prevenir, el compuesto generalmente se puede administrar a los seres humanos a corto o largo plazo, es decir, durante un periodo de 1 semana a 1 año.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas farmacéuticas unitarias únicas e individuales. Los nuevos compuestos de la presente descripción se pueden usar en forma de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente descripción como principio activo asociado a vehículos farmacéuticamente aceptables o a un excipiente adecuado para administración oral, parenteral tal como intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, enteral, intrarrectal o intranasal. El principio activo puede estar compuesto, por ejemplo, por los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones (solución salina, por ejemplo), emulsiones, suspensiones (aceite de oliva, por ejemplo), ungüentos y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar son agua, glucosa, goma de acacia de lactosa, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros portadores adecuados para su uso en preparaciones fabricadas, en forma sólida, semisólida o líquida y, además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad eficaz suficiente para prevenir y/o tratar la enfermedad.

Las formas farmacéuticas unitarias únicas de la descripción son adecuadas para administración oral, mucosal (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección en embolada, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., colirios u otras preparaciones oftálmicas), administración transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen tabletas; comprimidos ovalados; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; comprimidos medicinales; rombos; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluidas suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente, pero sin limitarse a estos.

La composición, la forma y el tipo de las formas farmacéuticas de la descripción típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los agentes activos que comprende que una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los agentes activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en que las formas farmacéuticas específicas abarcadas por esta descripción variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo,

Remington's Pharmaceutical sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1990).

5 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas, típicas, comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica de farmacia y en la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su
 10 incorporación en una composición farmacéutica o en una forma farmacéutica depende de una variedad de factores conocidos en la técnica, que incluyen la forma en que se administrará la forma farmacéutica a un paciente, pero sin limitarse a esta. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales, como las tabletas, pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los agentes activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos
 15 agentes activos puede acelerarse con algunos excipientes como la lactosa o cuando se exponen al agua. Los agentes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles de dicha descomposición acelerada. En consecuencia, esta descripción abarca composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poco, si existe, de lactosa o de otros mono- o disacáridos. Como se usa en la presente memoria, el término «sin lactosa» significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo.

20 Las composiciones sin lactosa de la descripción pueden comprender excipientes que son conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 25-NF20* (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden principios activos, un aglomerante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente tanto compatibles como aceptables. Las formas farmacéuticas sin lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

25 Esta descripción abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, un 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug stability: principles & practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

30 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas farmacéuticas de la descripción se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca hidratación y condiciones de hidratación baja o humedad baja. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad y/o la humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de formularios adecuados. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras, pero sin limitarse a estos.

40 La descripción abarca, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un principio activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en la presente memoria como «estabilizadores», incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, pero sin limitarse a estos.

45 Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de agentes activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores como la vía por la cual se administrará a los pacientes, pero sin limitarse a esta. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la descripción comprenden un compuesto de acuerdo con la presente descripción o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 150 miligramos. Las formas farmacéuticas típicas comprenden un compuesto de acuerdo con la presente descripción o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150 o 200 miligramos. En una realización particular, una forma farmacéutica preferida comprende un compuesto de acuerdo con la presente descripción en una cantidad de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 25 o 50 miligramos. En una realización específica, una forma farmacéutica preferida comprende un compuesto de acuerdo con la presente descripción en una cantidad de
 55 aproximadamente 5, 10, 25 o 50 miligramos.

60 Las formas farmacéuticas orales de las composiciones farmacéuticas de la descripción que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas, tales como tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos, comprimidos ovalados, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados), pero sin limitarse a estos. Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos y pueden prepararse por métodos farmacéuticos conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general,

Remington's pharmaceutical sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la descripción se preparan combinando los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas orales líquidas o en aerosol incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes, pero sin limitarse a estos. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos ovalados) incluyen almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes, pero sin limitarse a estos.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando los principios activos de manera uniforme e íntima con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta se puede preparar por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en forma de polvos sueltos, como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo hidratado con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas farmacéuticas orales de la descripción incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes, pero sin limitarse a estos. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, {por ejemplo, núms. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja hidratación adecuados incluyen AVICEL-PH-103 (TM) y Starch 1500 LM. Los ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos. El aglutinante o la carga en composiciones farmacéuticas de la descripción está presente típicamente en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la descripción para proporcionar tabletas que se disgregan cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado grande ni demasiado pequeña para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la descripción. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación y es fácilmente perceptible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la descripción incluyen agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la descripción incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los

misimos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que aproximadamente un 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

Una forma farmacéutica oral sólida, preferida, de la descripción, comprende un compuesto de la descripción, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra y gelatina.

5 Los principios activos de la descripción pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen los descritos en las Patentes de EE. UU. núms. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 y 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 y 5,733,566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los principios activos de la descripción. Por lo tanto, la descripción abarca formas farmacéuticas unitarias únicas adecuadas para la administración oral, tales como tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos ovalados que están adaptados para la liberación controlada, pero sin limitarse a estos.

20 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar el tratamiento farmacológico sobre la lograda por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en un período mínimo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al momento de inicio de la acción u otras características, como los niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, efectos adversos).

25 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado y libere gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede ser estimulada por varias condiciones que incluyen pH, temperatura, enzimas, agua u otras afecciones o compuestos fisiológicos, pero sin limitarse a estas.

30 Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a los pacientes por varias vías que incluyen la subcutánea, la intravenosa (incluida la inyección en embolada), la intramuscular y la intraarterial, pero sin limitarse a estas. Debido a que su administración generalmente pasa por alto las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones, pero sin limitarse a estos. Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la descripción son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen agua para inyección USP, pero sin limitarse a esta; vehículos acuosos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato, pero sin limitarse a estos; vehículos miscibles con agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, pero sin limitarse a estos, y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo, pero sin limitarse a estos.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos descritos en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales de la descripción. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para aumentar la solubilidad de un compuesto de la descripción y sus derivados. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5,134,127.

50 Las formas farmacéuticas tópica y mucosal de la descripción incluyen esprays, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas u otras formas conocidas por los expertos en la técnica, pero sin limitarse a estas. Véanse, por ejemplo, *Remington's pharmaceutical sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990) e *Introduction to pharmaceutical dosage forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar mucosas dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas tópicas y mucosales abarcadas por esta descripción son conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol,

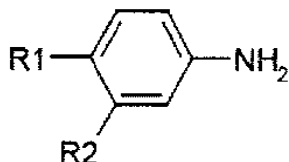
5 butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos, para formar soluciones, emulsiones o geles que no sean tóxicas y que sean farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's pharmaceutical sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

10 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más principios activos. De manera similar, la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente de mejora del suministro o de mejora de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

15 Típicamente, los principios activos de la descripción preferiblemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, esta descripción abarca kits que, cuando son utilizados por el médico, puedan simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos a un paciente.

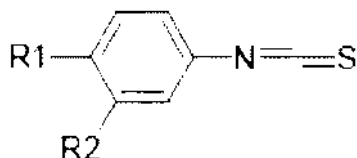
20 Un kit típico de la descripción comprende una forma farmacéutica de un compuesto de la descripción, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero, un profármaco o un clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los kits abarcados por esta descripción pueden comprender además agentes activos adicionales. Los ejemplos de los agentes activos adicionales incluyen los descritos en la presente memoria, pero sin limitarse a estos, (véase, por ejemplo, la sección 4.2). Los kits de la descripción pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores, pero sin limitarse a estos.

25 La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula I anterior o la composición farmacéutica anterior para el tratamiento de enfermedades y trastornos, que responden a la modulación del complejo del receptor GABA_A, en particular, las siguientes enfermedades: trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias a animales y de otro tipo, incluidas fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias; trastornos de estrés que incluyen trastornos por estrés postraumático y agudo; trastornos del sueño; trastorno de la memoria; 30 neurosis; trastornos convulsivos, por ejemplo, epilepsia o convulsiones febriles en niños; migraña, trastorno del estado de ánimo; trastornos depresivos o bipolares, por ejemplo, episodio único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, trastornos maníacos bipolares I y bipolares II y trastornos ciclotímicos, trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia; neurodegeneración derivada de isquemia cerebral; desorden hiperactivo y déficit de atención; dolor y nocicepción; emesis, incluyendo emesis aguda, tardía y anticipada, en particular, emesis inducida por quimioterapia o radiación; mareo por movimiento, náuseas y vómitos posoperatorios; trastornos de la alimentación que incluyen anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; neuralgia, por ejemplo, neuralgia del trigémino; espasmos musculares o espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos; los efectos del abuso de sustancias o la dependencia, incluida la abstinencia de alcohol y trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral, apoplejía, traumatismo craneal; tinnitus, trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en 40 sujetos que sufren los efectos del *jet lag* o el trabajo por turnos. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



II

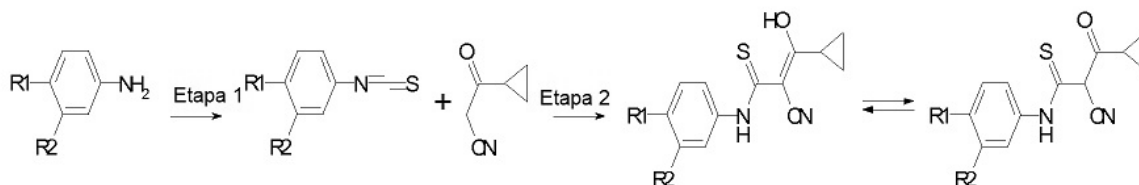
45 en donde R1 y R2 tienen las definiciones anteriores con tiosfogeno para una mezcla de la amina respectiva (fórmula II) e hidrogenocarbonato de sodio en diclorometano y agua para formar un compuesto de fórmula:



III

y luego reaccionar sucesivamente este último con 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo para obtener el compuesto de fórmula I. Preferiblemente, la reacción de los compuestos de fórmula III y 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo se efectúa en presencia de terc-butilato de potasio en un disolvente orgánico anhidro como tetrahidrofurano o diclorometano.

La reacción general para preparar el compuesto de fórmula I se puede describir mediante las siguientes ecuaciones, en donde R1 y R2 tienen los significados anteriores.



El procedimiento general para la fabricación de los nuevos derivados de 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-aril-tioacrilamida es el siguiente.

En una primera etapa, se puede agregar tiofosgeno a una mezcla de la respectiva amina de fórmula II e hidrogenocarbonato de sodio en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano y agua a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 5° C. El medio de reacción se puede agitar a temperatura ambiente (por ejemplo, 20° C) durante, por ejemplo, 30 minutos. Las fases se pueden separar y la capa acuosa se puede extraer con un disolvente orgánico, que no es miscible con agua, por ejemplo, diclorometano. Las capas orgánicas combinadas pueden secarse con, por ejemplo, Na₂SO₄ y concentrarse, por ejemplo, a presión reducida, por ejemplo, no inferior a 20 kPa (200 mbar), a 40° C. El isotiocianato obtenido se utilizará para la segunda etapa.

En la segunda etapa, a una solución enfriada de terc-butilato de potasio en un disolvente orgánico, por ejemplo, THF, se le añadió una solución de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo en un disolvente orgánico, por ejemplo, THF durante, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, si bien manteniendo el enfriamiento, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 0° C. Después de reaccionar, por ejemplo, agitando durante un cierto tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1 hora, por ejemplo, a aproximadamente 0° C, la solución se enfrió a una temperatura por debajo de aproximadamente 0° C, por ejemplo, aproximadamente -20° C. El isotiocianato respectivo se disolvió en un disolvente orgánico, por ejemplo, THF, y se añadió a la solución, por ejemplo, durante aproximadamente 25 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se puede verificar de las formas habituales, por ejemplo, mediante TLC. Además, el producto se puede purificar y aislar de la forma habitual, por ejemplo, mediante extracción, secado y recristalización.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin restringirla a los mismos.

Ejemplos

Procedimiento general 1

Se añadió gota a gota tiofosgeno (114 mmol, 1.25 equiv.) a una mezcla de la amina respectiva (91 mmol, 1 equiv.) e hidrogenocarbonato de sodio (318 mmol, 3.5 equiv.) en diclorometano (240 ml) y agua (240 ml) a 5° C. El medio de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío (no inferior a 20 kPa (200 mbar) a 40° C). El isotiocianato obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

Procedimiento general 2

A una solución enfriada de *terc*-butilato de potasio (91.6 mmol, 1.1 equiv.) en THF (260 ml) se le añadió una solución de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo (83.2 mmol, 1.0 equiv.) en THF (130 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 0° C. Después de agitar durante una hora adicional a 0° C, la solución se enfrió a -20° C. El respectivo isotiocianato (83.2 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en THF (130 ml) y se añadió a la solución de color naranja durante 25 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La TLC indicó la conversión completa del material de partida. La solución transparente se vertió en HCl 1 N enfriado con hielo (1 l), se extrajo con diclorometano (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El sólido bruto resultante se recristalizó en MTBE.

Ejemplo 1

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida

El 4-isotiocianato-2-metil-1-trifluorometil-benceno se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 utilizando 15.9 g de 3-metil-4-trifluorometil-fenilamina (preparado de acuerdo con la referencia bibliográfica Patente Europea EP 1500643). El compuesto intermedio se obtuvo como un aceite naranja con un rendimiento del 100 % (etapa 1) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (19.7 g) se hizo reaccionar con 9.9 g

de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2.

Ejemplo 2

La 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general 2 utilizando 13 g de 4-fluoro-3-metilfenilisocianato (adquirido de Chempur).

5 Ejemplo 3

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro-fenil)-tioacrilamida

10 El 4-isotiocianato-2-metil-1-nitro-benceno se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 utilizando 24 g de 3-metil-4-nitroanilina (adquirido de TCI). El compuesto intermedio se obtuvo como un sólido marrón pálido con un rendimiento del 99 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (27.1 g) se hizo reaccionar con 15.2 g de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2.

Ejemplo 4

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-nitro-fenil)-tioacrilamida

La 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-nitro-fenil)-tioacrilamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general 2 utilizando 15 g de isotiocianato de 4-nitrofenilo (adquirido de Aldrich).

15 Ejemplo 5

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-tioacrilamida

20 El 1-isotiocianato-4-trifluorometilsulfanil-benceno se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 utilizando 15 g de 4-(trifluorometiltio)anilina (adquirida de Sinochem). El compuesto intermedio se obtuvo como agujas de color amarillo anaranjado en un rendimiento del 99 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (18.4 g) se hizo reaccionar con 8.5 g de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2.

Ejemplo 6

2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida

25 El 4-isotiocianato-2-metil-benzonitrilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 utilizando 15 g de 4-amino-2-metil-benzonitrilo (preparado de acuerdo con la referencia bibliográfica Patente Europea EP 1500643). El compuesto intermedio se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 96 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (19.1 g) se hizo reaccionar con 11.9 g de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2.

Ejemplo 7

30 2-ciano-N-(4-ciano-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida

La 2-ciano-N-(4-ciano-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 15 g de isotiocianato de 4-cianofenilo (adquirido de Alfa).

Ejemplo 8

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometanosulfinil-fenil)-tioacrilamida

35 El 1-isotiocianato-4-trifluorometanosulfinil-benceno se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 utilizando 27.9 g de 4-trifluorometanosulfinil-fenilamina (preparada de acuerdo con la referencia bibliográfica Patente Internacional WO2006 / 20358). El compuesto intermedio se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 75 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (30.8 g, 80 % de pureza) se hizo reaccionar con 13.4 g de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2. La purificación se realizó por cristalización en etanol.

40 Ejemplo 9

2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometanosulfonyl-fenil)-tioacrilamida

45 El 1-isotiocianato-4-trifluorometanosulfonyl-benceno se preparó de acuerdo con el procedimiento general 1 usando 12.7 g de 4-trifluorometanosulfonyl-fenilamina (preparada de acuerdo con la referencia bibliográfica Patente Internacional WO2006 / 20358). El compuesto intermedio se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento del 94 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto de la etapa 1 (14.1 g) se hizo reaccionar con 5.8 g de 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo de acuerdo con el procedimiento general 2.

ES 2 726 640 T3

Los datos del análisis espectrométrico y los rendimientos de los ejemplos se dan en la siguiente tabla I.

Tabla I

Ejemplo	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz)	RMN de ¹³ C (DMSO-d ₆ , 125 MHz):	Rendimiento (%)
1	16.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.51 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 2H)	190.0 (m), 188.9 (m), 139.9 (m), 128.8 (m), 126.9 (m), 122.9, 118.0 (m), 86.8, 79.6 (m), 78.0 (m), 21.0 (m), 18.0 (m), 13.6 (m), 12.1 (m)	46
2	16.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)	190.0, 188.3, 161.4, 159.4, 132.0 (d, J = 3.4 Hz), 129.5 (d, J = 5.7 Hz), 126.2 (d, J = 18.8 Hz), 125.6 (d, J = 8.5 Hz), 117.6, 115.8 (d, J = 23.9 Hz), 86.3, 17.4, 14.7 (d, J = 3.3 Hz), 11.7	65
3	16.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)	191.2, 188.0, 147.3, 140.6, 135.5, 129.1, 126.1, 123.7, 117.3, 87.2, 20.9, 17.8, 12.4	55
4	16.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.40 (m, 2H)	191.4, 188.1, 146.2, 142.3, 125.9, 124.8, 117.3, 87.3, 17.9, 12.5	97
5	? 16.15(d, J=1.8Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)	? 190.7, 187.9, 139.1, 137.0, 129.0 (c, J = 308.4 Hz), 126.6, 123.5, 117.4, 86.9, 17.6, 12.0	68
6	16.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)	190.9, 187.9, 143.4, 140.4, 133.3, 126.9, 123.4, 117.5, 117.3, 111.6, 86.9, 20.7, 17.7, 12.3	70
7	? 16.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 2H)	? 191.2, 188.0, 140.6, 133.2, 126.1, 118.2, 117.3, 111.2, 87.2, 17.8, 12.4	85
8	16.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)	191.1, 188.1, 141.5, 134.2, 126.9, 126.6, 125.0 (c, J = 335.2 Hz), 117.3, 87.0, 17.7, 12.3	42
9	16.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)	191.7, 188.2, 144.3, 131.9, 125.9, 120.0 (c, J = 325.8 Hz), 117.2, 87.5, 17.9, 12.6	56

Datos y actividad farmacológica

- 5 Se han realizado una serie de estudios farmacológicos no clínicos para respaldar la evaluación clínica de los compuestos de acuerdo con la presente descripción en sujetos humanos. Estos estudios se realizaron de acuerdo con las directrices reconocidas internacionalmente para el diseño del estudio y en cumplimiento de los requisitos de *Buenas prácticas de laboratorio* (GLP, por sus siglas en inglés) a menos que se indique lo contrario.

Método experimental I

- 10 Ensayo de unión al receptor GABA_A

La afinidad de los compuestos de ensayo para el canal de Cl⁻ regulado por GABA (complejo receptor de GABA_A) en la corteza cerebral de rata se determinó en un ensayo de unión de radioligando (Lewin *et al.* 1989). Se incubaron homogenados de membrana de la corteza cerebral durante 120 minutos a 22° C con [³⁵S] TBPS (biciclofosforotionato de t-butilo), 3 nM, en presencia y en ausencia del compuesto de ensayo. Después de incubación, las muestras se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio y se enjuagaron varias veces con tampón enfriado en hielo usando un recolector de células de 96 muestras. Los filtros se secaron y luego se contó la radioactividad en un contador de centelleo usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard). Cada compuesto se ensayó a varias

- 15

concentraciones para calcular los valores de CI_{50} de la afinidad al complejo de receptor $GABA_A$ en la corteza cerebral de ratas.

Resultados

Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se dieron en la siguiente tabla II.

5

Tabla II

Ejemplo	Valores de CI_{50} (μM)
1	5.3
2	8.3
3	6.0
4	8.7
5	7.7
6	7.9
7	9.6
8	10.3
9	5.0

Método experimental II

Ensayos electrofisiológicos en diferentes combinaciones de subunidades del complejo receptor $GABA_A$ humano.

10 La actividad de modulación positiva funcional de los compuestos de ensayo se investigó mediante el uso de técnicas de *patch clamp* en células HEK293 que expresaban de forma estable las diferentes combinaciones de subunidades del complejo receptor $GABA_A$ humano. En resumen, se midieron las corrientes de entrada máximas en respuesta a las adiciones de GABA (ligando natural de los receptores $GABA_A$) en presencia de concentraciones crecientes de compuesto de ensayo. Para calcular la actividad de modulación positiva, el efecto medio de GABA (concentración de EC_{20}) se estableció en el 100 %. Además, todas las corrientes medidas de los compuestos de ensayo se habían normalizado (en porcentaje) a la corriente provocada por la adición de la concentración de EC_{20} del ligando natural GABA.

15

Resultados:

20 La tabla III muestra los valores actuales porcentuales normalizados para cada compuesto de ensayo analizado en las diferentes combinaciones de subunidades del receptor $GABA_A$ humano. Un valor del 100 por cien equivale al compuesto que tiene un efecto equivalente a la adición de la concentración EC_{20} de GABA.

Tabla III

Compuesto de ensayo	Concentración (μM)	$GABA_A \alpha 3\beta 3\gamma 2$ (%)	$GABA_A \alpha 2\beta 3\gamma 2$ (%)	$GABA_A \alpha 1\beta 3\gamma 2$ (%)
Ejemplo 1	10	697	614	792
Ejemplo 2	50	835	470	734
Ejemplo 3	50	469	380	424
Ejemplo 4	tba	tba	tba	tba
Ejemplo 5	10	315	453	707
Ejemplo 6	10	357	286	338
Ejemplo 7	tba	tba	tba	tba
Ejemplo 8	tba	tba	tba	tba
Ejemplo 9	10	328	259	286

Método experimental III

El tratamiento con los compuestos del ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3, el ejemplo 4 o el ejemplo 6 puede revertir el dolor neuropático inducido por la lesión de la ligadura del nervio espinal (SNL, en inglés) en la rata.

Descripción del método

5 Modelo SNL o modelo Chung como modelo *in vivo* para el dolor neuropático periférico

La cirugía se realizó de acuerdo con el método de Chung *et al.*, 2004 (véase la lista de referencias). En resumen, los animales se anestesian y se recorta el pelo del dorso. En condiciones estériles, se realiza una incisión longitudinal en los niveles lumbares y sacros inferiores, exponiendo los músculos paraespinales a la izquierda. Los tejidos conectivos y los músculos se eliminan con un raspador pequeño, después de lo cual las estructuras óseas se hacen visibles. La vértebra L6 a la izquierda del proceso transversal del animal se eliminó primero para exponer los nervios espinales L4 y L5. El nervio espinal L5 se aisló cuidadosamente después y se ligó estrechamente con hilo de seda 6-0. La cirugía siempre se realizó en la pata izquierda (zarpa ipsilateral), la pata derecha (zarpa contralateral) se mantuvo intacta y sirvió como control. Una vez finalizada la operación, se confirma la hemostasia y se suturan los músculos en capas con hilo de seda y se cierra la piel con clips metálicos y se suspende la anestesia después. La degeneración axonal se produce, viéndose todos los tipos de axones aproximadamente igualmente afectados. Sigue una pronunciada alodinia mecánica, acompañada de comportamientos de dolor espontáneos, que duran varias semanas sin recuperación. La alodinia mecánica se evalúa típicamente empezando entre 1 y 2 semanas después de la cirugía.

Evaluación de la alodinia mecánica.

Los umbrales de la alodinia mecánica se determinaron de acuerdo con los métodos descritos por Chaplan *et al.* (Chaplan *et al.*, 1994). En los instantes de tiempo postoperatorios designados, las ratas lesionadas se colocaron en una jaula elevada de plástico transparente con fondo de malla de alambre. Después de un período de aclimatación de 10 a 15 minutos, se usaron ocho filamentos de *von Frey* (Stoelting, Wood Dale, IL) con fuerzas de flexión que oscilaban entre 2 y 60 gramos para determinar el umbral mecánico del 50 % para la retirada de la zarpa usando el método arriba y abajo.

25 Experimento 1 en el modelo de Chung (figura 1a)

Después de la lesión de la ligadura del nervio espinal (SNL), las ratas individuales se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: SNL + solo vehículo (carboximetilcelulosa y agua estéril) por sonda oral durante 5 días desde DPO7 (tratamiento previo) hasta DP012.

30 Grupo 2: SNL + ejemplo 1 (10 mg/kg) en vehículo por sonda oral durante 5 días desde DPO7 (tratamiento previo) hasta DP012. Grupo 3: SNL + ejemplo 2 (10 mg/kg) en vehículo por sonda oral durante 5 días desde DPO7 (tratamiento previo) hasta DP012.

Resultados

El umbral nociceptivo se define como la fuerza (g) a la cual la rata retira su zarpa (fuerza de corte 60 g). Antes de la lesión, el umbral era de 60 g para la zarpa ipsilateral en todos los animales. Como consecuencia de la ligadura del nervio espinal, el umbral nociceptivo disminuyó a aproximadamente 20 g en todos los grupos una semana después de la lesión, como se muestra en la figura 1a. En este punto del tiempo (tratamiento previo o DPO7) comenzó el tratamiento oral de 5 días con el ejemplo 1, el ejemplo 2 o el vehículo. El umbral de retirada en los animales tratados con vehículo se mantuvo estable en 10 g en las siguientes semanas. Como consecuencia del tratamiento del ejemplo 1, el umbral aumentó a aproximadamente de 45 g a 50 g (DPO21 y DPO28) y se mantuvo en 30 g (DPO35) hasta el final del experimento. Como se muestra en la figura 1a, el umbral de retirada de las ratas tratadas con el ejemplo 2 aumentó a 40 g en DP021 y permaneció allí hasta el final del experimento en DPO35. Los ensayos estadísticos revelaron una diferencia significativa muy fuerte entre los dos grupos de tratamiento y el grupo de control del vehículo desde DP014 hasta DPO35 (ANOVA de dos vías, RM, $p < 0.001$) (figura 1a). Por lo tanto, el ejemplo 1 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida) y el ejemplo 2 (2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida) pueden revertir el dolor neuropático inducido por la ligadura del nervio espinal.

Experimento 2 en el modelo de Chung (figura 1b)

Después de la lesión de la ligadura del nervio espinal (SNL), las ratas individuales se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Se utilizaron los siguientes grupos:

50 Grupo 1: SNL + solo vehículo (carboximetilcelulosa y agua estéril) por sonda oral durante 5 días desde DP014 hasta DP019.

Grupo 2: SNL + ejemplo 3 (10 mg/kg) en vehículo por sonda oral durante 5 días desde DP014 hasta DP019.

Grupo 3: SNL + ejemplo 4 (10 mg/kg) en vehículo por sonda oral durante 5 días desde DP014 hasta DP019.

Grupo 4: SNL + ejemplo 6 (10 mg/kg) en vehículo por sonda oral durante 5 días desde DP014 hasta DP019.

Resultados

5 El umbral nociceptivo se define como la fuerza (g) a la cual la rata retira su zarpa (fuerza de corte 60 g). Antes de la lesión, el umbral era de 60 g para la zarpa ipsilateral en todos los animales. Como consecuencia de la ligadura del nervio espinal, el umbral nociceptivo disminuyó a aproximadamente 18 g en todos los grupos una semana después de la lesión (DPO14). En este punto del tiempo (DPO14), se inició el tratamiento oral de 5 días con el ejemplo 3, el ejemplo 4, el ejemplo 6 o el vehículo. El umbral de retirada en los animales tratados con vehículo se mantuvo estable entre 10 g y 20 g en las siguientes semanas. Como consecuencia del tratamiento del ejemplo 3, el umbral aumentó a aproximadamente 35 g en DP021 y se mantuvo en casi 23-25 gramos hasta el final del experimento en DPO35. El umbral de retirada de las ratas tratadas con el ejemplo 4 aumentó a casi 50 g en DP021 y se mantuvo en 30 g hasta el final del experimento en DPO35. Como también se muestra en la figura 1b, el umbral de retirada de las ratas tratadas con el ejemplo 6 aumentó a casi 40 g en DP021 y se mantuvo en casi 28 a 38 gramos hasta el final del experimento en DPO35. Los ensayos estadísticos revelaron una gran diferencia significativa entre los tres grupos de tratamiento y el grupo de control del vehículo desde DP019 hasta DPO35 (ANOVA de dos vías, RM, $p < 0.001$) (figura 1b). Por lo tanto, el ejemplo 3 (2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida), el ejemplo 4 () y el ejemplo 6 (2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida) pueden revertir el dolor neuropático inducido por la ligadura del nervio espinal.

Método experimental 15

20 El tratamiento con el ejemplo 1, el ejemplo 2, el ejemplo 3 o el ejemplo 6 puede revertir el dolor agudo inducido por la inyección de capsaicina en la zarpa trasera de la rata.

Descripción del método

La capsaicina induce dolor como modelo *in vivo* para dolor agudo.

25 Las ratas se restringieron suavemente y se inyectó capsaicina (10 mg en 10 ml de Tween80 al 10 %) en solución salina en la superficie plantar de la zarpa trasera usando una jeringa de insulina de 0.3 ml con una aguja de calibre 29 (Terumo Europe, Bélgica).

Experimento 1 en el modelo de capsaicina (figura 2a)

Después de la inyección de capsaicina, las ratas individuales se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

30 Grupo 1: inyección de capsaicina + solo vehículo (carboximetilcelulosa y agua estéril) por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección.

Grupo 2: inyección de capsaicina + ejemplo 1 (1 mg/kg) en vehículo por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección. Grupo 3: inyección de capsaicina + ejemplo 3 (1 mg/kg) en un vehículo por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección.

35 Evaluación de la alodinia mecánica

Para la evaluación de la alodinia mecánica véase método experimental III/descripción del método.

Resultados

40 El umbral nociceptivo se define como la fuerza (g) a la cual la rata retira su zarpa (fuerza de corte 60 g). Antes de la inyección de capsaicina, el umbral era de 60 g para la zarpa ipsilateral en todos los animales. Treinta minutos después de la inyección, el umbral nociceptivo se evaluó nuevamente y se redujo a aproximadamente 7-14 gramos en todos los grupos. La evaluación fue seguida directamente por la administración del ejemplo 1, el ejemplo 3 o vehículo. Como se muestra en la figura 2a, el umbral de retirada de las ratas tratadas con el ejemplo 1 aumentó rápidamente a 30 g después de 150 minutos y alcanzó casi 50 g a 210 minutos después de la inyección de capsaicina. Como consecuencia del tratamiento del ejemplo 3, el umbral de retirada aumentó lentamente y alcanzó 40 g después de 150 minutos y casi 50 g a 210 minutos después de la inyección de capsaicina. Los animales tratados con vehículo, por el contrario, se mantuvieron en un umbral de retirada entre 10-20 gramos (figura 2a). Los ensayos estadísticos revelaron una fuerte diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento y el vehículo (RM ANOVA de dos vías; $p < 0.01$). Por lo tanto, el ejemplo 1 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida) y el ejemplo 3 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro-fenil)-tioacrilamida) pueden revertir la alodinia mecánica aguda inducida por la capsaicina.

Experimento 2 en el modelo de la capsaicina (figura 2b)

Después de la inyección de capsaicina, las ratas individuales se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Se utilizaron los siguientes grupos:

5 Grupo 1: inyección de capsaicina + solo vehículo (carboximetilcelulosa y agua estéril) por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección.

Grupo 2: inyección de capsaicina + ejemplo 2 (10 mg/kg) en un vehículo por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección. Grupo 3: inyección de capsaicina + ejemplo 6 (10 mg/kg) en un vehículo por sonda oral aproximadamente 40 minutos después de la inyección.

Evaluación de la alodinia mecánica

10 Para la evaluación de la alodinia mecánica véase método experimental III/descripción del método.

Resultados

15 El umbral nociceptivo se define como la fuerza (g) a la cual la rata retira su zarpa (fuerza de corte 60 g). Antes de la inyección de capsaicina, el umbral era de 60 g para la zarpa ipsilateral en todos los animales. Treinta minutos después de la inyección, el umbral nociceptivo se evaluó nuevamente y disminuyó a aproximadamente 10-17 gramos en todos los grupos. La evaluación fue seguida directamente por la administración del ejemplo 2, el ejemplo 6 o vehículo. Como se muestra en la figura 2b, el umbral de retirada de las ratas tratadas con el ejemplo 2 aumentó rápidamente a casi 40 g después de 150 minutos y se mantuvo en casi 33 g en 210 minutos después de la inyección de capsaicina. Como consecuencia del tratamiento del ejemplo 6, el umbral de retirada aumentó lentamente y alcanzó 35 g después de 150 minutos y se mantuvo en 25 g a 210 minutos después de la inyección de capsaicina. Los animales tratados con vehículo, por el contrario, se mantuvieron en un umbral de retirada entre 10 y 20 gramos (figura 2b). Los ensayos estadísticos revelaron una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento y el vehículo (RM ANOVA de dos vías; $p < 0.05$). Por lo tanto, el ejemplo 2 (2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida) y el ejemplo 6 (2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida) pueden revertir la alodinia mecánica aguda inducida por la capsaicina.

25 Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 (A) muestra el umbral de retirada de la zarpa del 50 % (g) después de la ligadura del nervio espinal (modelo de Chung) y la sonda oral de 10 mg/kg del ejemplo 1 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida), ejemplo 2 (2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida) o vehículo de DPO7 (tratamiento previo) hasta DP012. *** $p < 0.001$

30 La fig. 1 (B) muestra el umbral de retirada de la zarpa del 50 % (g) después de la ligadura del nervio espinal (modelo de Chung) y la sonda oral de 10 mg/kg del ejemplo 3 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro-fenil)-tioacrilamida), ejemplo 4 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-nitro-fenil)-tioacrilamida), ejemplo 6 (2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida) o vehículo desde DPO 14 hasta DPO19. *** $p < 0.001$

35 La fig. 2 (A) muestra el umbral de retirada de la zarpa del 50 % (g) después de que el dolor inducido por la capsaicina y la sonda oral de 1 mg/kg del ejemplo 1 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida), ejemplo 3 (2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro-fenil)-tioacrilamida) o vehículo aproximadamente 40 minutos después de la inyección de capsaicina. ** $p < 0.01$

40 La fig. 2 (B) muestra el umbral de retirada de la zarpa del 50 % (g) después de dolor inducido por capsaicina y sonda oral de 10 mg/kg del ejemplo 2 (2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida), ejemplo 6 (2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida) o vehículo aproximadamente 40 minutos después de la inyección de capsaicina. * $p < 0.05$

45 Las realizaciones de la descripción descrita anteriormente pretenden ser meramente ejemplares y los expertos en la técnica reconocerán, o podrán establecer usando no más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran dentro del alcance de la descripción.

Lista de referencias

Patente Internacional WO 00/69842 A1

Patente Europea EP 731 099 A1

Patente Estadounidense US 2003/0229134

50 Patente Europea EP 1500643

Patente Internacional WO2006 / 20358

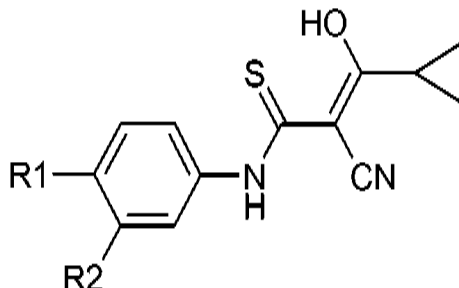
Chaplan, S. R., *et al.*, 1994. «Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw». *J Neurosci Methods*. 53, 55-63.

5 Chung, J. M., *et al.*, 2004. «Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain. Methods in molecular medicine», vol. 99: *Pain research: methods and protocols*.

Lewin, A. H., De Costa, B. R., Rice, K. C. y Skolnick, P. (1989). «Meta- and para-isothiocyanato-t-butylbicycloorthobenzoate: irreversible ligands of the aminobutyric acid-regulated chloride ionophore». *Mol. Pharmacol.*, 35: 189.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula I y la isoforma tautomérica del mismo.



5 en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilsulfonilo inferior, ciano, trifluorometil-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, carboxi, alquilaminosulfonilo inferior, perfluoro-alquilo inferior, alquiltio inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, (alquiltio inferior)alquilo inferior, (alquilsulfinil inferior)alquilo inferior, (alquilsulfonyl inferior)alquilo inferior, alquilsulfinilo inferior, alcanoilo inferior, aroilo, arilo, ariloxi, en donde el término «inferior» se refiere a 1 a 3 átomos de carbono y R2 es metilo y sus sales de adición de bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 se selecciona de un grupo que consiste en flúor, cloro, yodo, trifluorometilo, ciano, nitro, metanosulfinilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfinilo y trifluorometanosulfonilo.

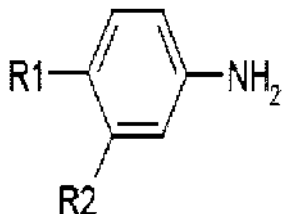
15 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-nitro -fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-N-(4-ciano-3-metil-fenil)-3-ciclopropil-3-hidroxi-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi N-(4-trifluorometanosulfinil-3-metil-fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(4-trifluorometanosulfonil-3-metilfenil) tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4-((trifluorometil) tio)fenil)-tioacrilamida, 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-hidroxi-tioacrilamida y sus isoformas tautoméricas o sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

20 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un tautómero del mismo, o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable e inerte.

25 5. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 como un medicamento.

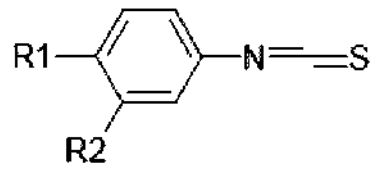
30 6. El compuesto o la composición de acuerdo con la reivindicación 5 para el uso en el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección de un cuerpo de animal vivo, incluyendo un ser humano, cuyo trastorno, enfermedad o afección responde a la modulación del complejo receptor de GABA_A.

7. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



II

en donde R1 y R2 son como se define en la reivindicación 1, con tiosfogeno para formar un compuesto de fórmula III

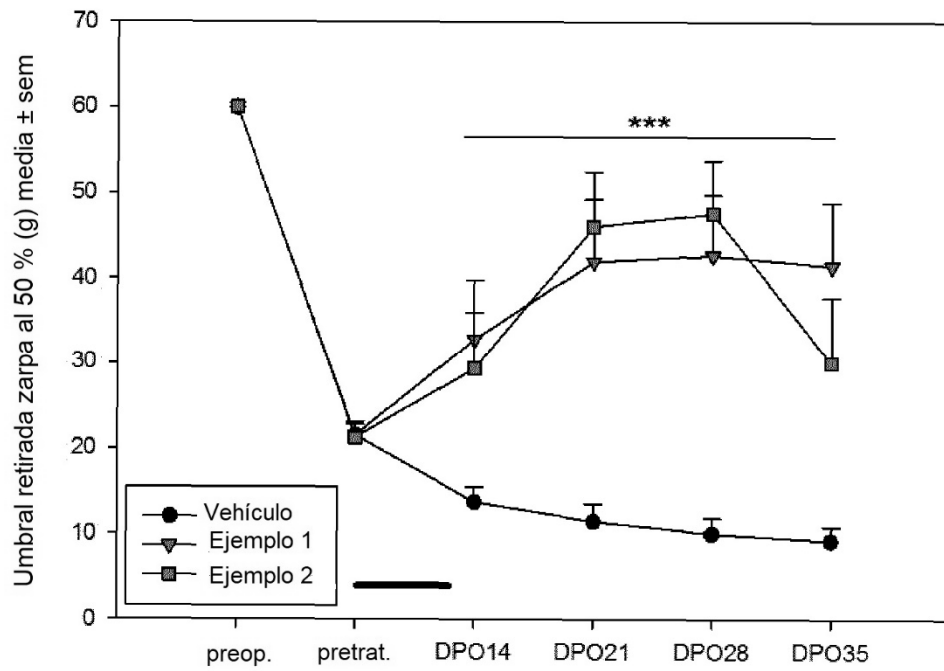


III

y después reaccionar sucesivamente este último con 3-ciclopropil-3-oxopropionitrilo para obtener el compuesto de fórmula I.

Figura 1

A)



B)

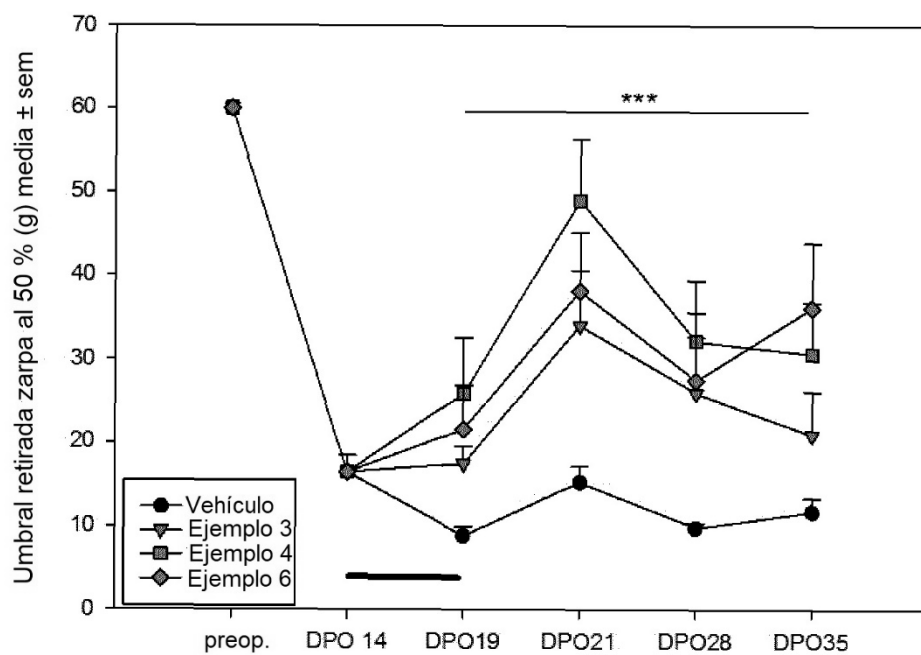
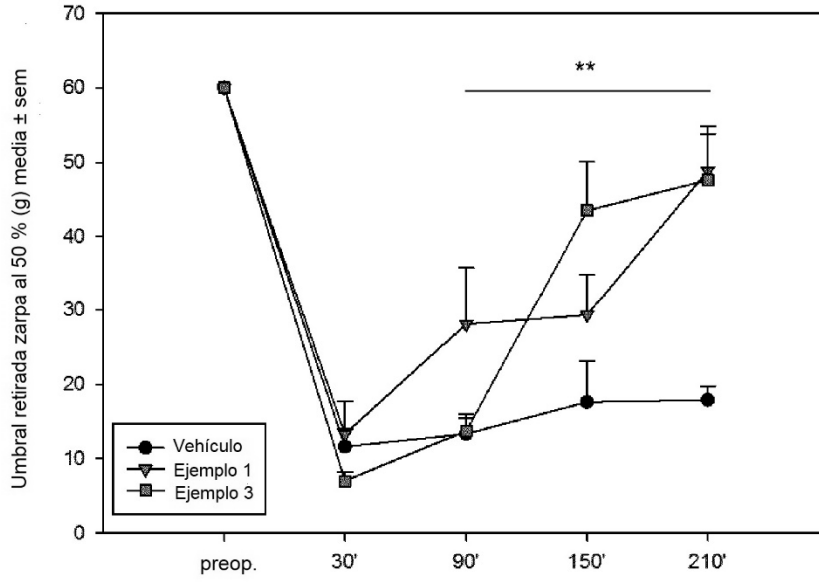


Figura 2

A)



B)

