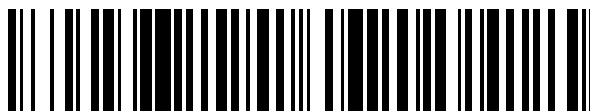


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 642**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2014 PCT/IB2014/001932**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044759**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2014 E 14799198 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3049082**

54 Título: **Tratamiento del dolor por quemaduras mediante moduladores de TRPV1**

30 Prioridad:

24.09.2013 US 201361881723 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2019

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

SYLVESTRE, GEORGE

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 729 642 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

Tratamiento del dolor por quemaduras mediante moduladores de TRPV1

1. Campo

La descripción se refiere a moduladores de TRPV1 y a un método para tratar el dolor por quemaduras que comprende administrar a un animal que lo necesite una cantidad efectiva de un modulador de TRPV1 o una composición que comprende una cantidad efectiva de un modulador de TRPV1.

2. Antecedentes

Las heridas por quemaduras son un problema clínico muy extendido. La American Burn Association estima que casi medio millón de personas reciben tratamiento médico cada año solo en los Estados Unidos por lesiones relacionadas con quemaduras (American Burn Association: Burn Incidence and Treatment in the United States: 2012 Fact Sheet @ www.ameriburn.org/resources_factsheet.php). Aunque el cuidado de las quemaduras ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, todavía hay extensa morbilidad y mortalidad asociada con lesiones relacionadas con quemaduras, especialmente en niños (Meena et al., "Effect of topical phenytoin on burn wound healing in rats", *Indian J Exper. Biology* 49:56-59 (2011); Stoddard et al., "Acute stress symptoms in young children with burns", *J. Amer. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 45:87-93 (2006); Wang et al., "Nociceptive behavior following hindpaw injury in young rats: response to systemic morphine", *Pain Med.* 12:87-98 (2011)).

Las lesiones por quemaduras graves causan daños importantes en los tejidos y los intentos resultantes del cuerpo para defenderse de la infección y para reparar el tejido lesionado generan una respuesta inflamatoria masiva, iniciando y manteniendo por ello la sensación de dolor asociado con la lesión por quemaduras (White et al. "Severe burn injury induces a characteristic activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 in spinal dorsal horn neurons", *Eur. J. Pain* 15:683-690 (2011)). En conjunto, la reparación de heridas y el procesamiento del dolor por quemaduras es extremadamente complejo y multifacético. La gestión clínica de la lesión por quemaduras ha sido desafiante debido al conocimiento limitado de los mecanismos básicos que causan la sensibilidad al dolor alterada, de los mecanismos moleculares, celulares y/o fisiológicos que gobiernan la progresión y cicatrización de la herida por quemadura, y a los factores que regulan la reepitelización de la piel y secuelas a largo plazo, tales como las cicatrices. De este modo, las deficiencias en la curación de heridas constituyen una gran carga médica. Las aberraciones en la respuesta biológica normal a la lesión cutánea después de una quemadura pueden conducir a menudo a complicaciones significativas, tales como enfermedades fibroproliferativas, fibrosis de la piel, deterioro funcional y/o problemas estéticos (Wong et al., "Surgical approaches to create murine models of human wound healing", *J. Biomedicine Biotech.* 2011:1-8 (2011)).

Una lesión por quemadura se puede originar a partir de una exposición térmica, tal como una quemadura causada por la exposición a una llama, una superficie caliente, un líquido caliente, tal como una lesión por quemadura de tipo de escaldado, o la exposición a frío extremo. Una lesión por quemadura dolorosa también puede ser el resultado de la exposición a radiación, por ejemplo, la exposición a UVB que causa quemaduras solares (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6,984,647 y 7,678,812), por contacto con agentes químicos, por ejemplo, la exposición a material alcalino (véase, por ejemplo, Okada et al., "TRPV1 involvement in inflammatory tissue fibrosis in mice", *Amer. J. Pathology* 178:2654-2664 (2011)), o por fricción (véase, por ejemplo, Pereira et al., "Development of animal model for studying deep second-degree thermal burns", *J. Biomedicine Biotech.* 2012:1-7 (2012)).

Clínicamente, los opioides son fármacos de primera línea usados para tratar el dolor intenso asociado con la lesión por quemaduras. Se conocen desde hace mucho tiempo tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (CNS, del inglés Central Nervous System), teniendo cada clase receptores subtipo. Estas clases de receptores se conocen como μ , κ y δ . Sin embargo, los efectos analgésicos de los compuestos opioides son a menudo impredecibles en las lesiones por quemaduras. Además, la exposición repetida a los opioides altera la respuesta inmune que empeora los problemas de infección y tolerancia. Dadas estas deficiencias, las formas alternativas de terapia para el dolor inducido por quemaduras son tanto necesarias como deseables.

Existe un cuerpo de evidencia que relaciona la actividad en los receptores vaniloideos (TRPV1) con el procesamiento del dolor (Di Marzo et al., "Endovanilloid signaling in pain", *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)). El descubrimiento del Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide 1 ("TRPV1, del inglés Transient Receptor Potential Vanilloid", anteriormente conocido como Receptor Vaniloide 1 o VR1) presenta una oportunidad en el descubrimiento de fármacos para compuestos que se pueden administrar para la gestión del dolor por quemaduras u otros síndromes modulados por este receptor.

La solicitud de patente de EE.UU. No. 2010/0261911 describe la mediación de TRPV1, por un género particular de compuestos agonistas, del dolor por quemaduras térmicas causadas por la exposición al calor, el dolor por quemaduras químicas causadas por la exposición a un ácido y las quemaduras solares. La solicitud de patente de EE.UU. No. 2009/0209633 describe la mediación modulada por el TRPV1 del dolor por quemaduras mediante agonistas de TRPV1, tales como resiniferatoxina, tinnitoxina y capsaicina.

La patente de EE.UU. No. 8,394,828 describe el tratamiento modulado por TRPV1 del dolor por quemaduras

mediante un género particular de compuestos, donde el dolor por quemaduras se induce térmicamente o por el sol.

La patente de EE.UU. No. 7,767,705 y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2010/0249203 describen el tratamiento modulado por TRPV1 del dolor por quemaduras mediante un género particular de compuestos antagonistas de TRPV1.

5 Laycock et al. describen en Eur. J. Pharmacol., vol. 716 (2013), no. 1, pp. 169 a 178 una revisión de "Peripheral mechanisms of burn injury-associated pain". Se supuso previamente que TRPV1 y TRPV2 estaban implicados en la detección de calor. También se afirma que la analgesia más común usada en el dolor de lesiones por quemaduras en unidades de dolor son opioides, que sin embargo, en la mayoría de los casos no proporcionan suficiente control del dolor, y pueden incluso inducir efectos secundarios severos.

10 La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no se debe interpretar como una admisión de que tal referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

3. Sumario

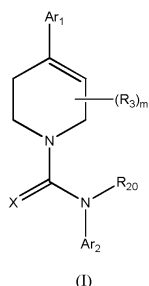
15 La presente invención y el alcance de la misma están definidos por las reivindicaciones adjuntas. La más genérica descripción de la invención se proporciona solo con propósitos ilustrativos. Las realizaciones no incluidas en estas reivindicaciones son solo con propósitos de referencia.

En un aspecto de la descripción, los compuestos de la descripción se pueden usar para tratar a un animal que padece dolor por quemaduras.

20 En otro aspecto de la descripción, se describen compuestos para uso en el tratamiento del dolor por quemaduras en un animal mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) a un animal que necesita tal tratamiento. En ciertas realizaciones, tales compuestos de fórmula (I) tratan de forma efectiva el dolor por quemaduras en el animal, mientras que producen menos o reducidos efectos secundarios en comparación con los compuestos disponibles anteriormente.

En algunas realizaciones, tales compuestos exhiben actividad antagonista en el receptor TRPV1.

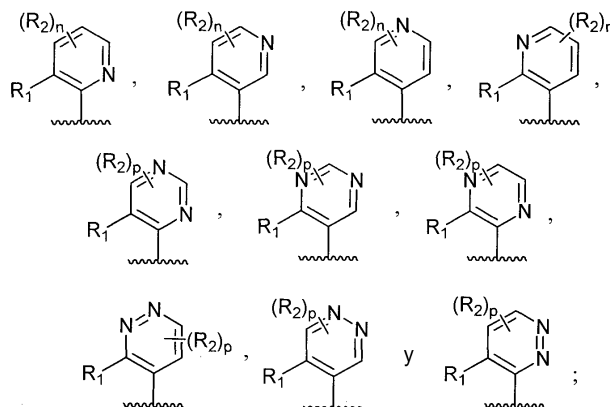
25 En la presente memoria, para tratar un animal que padece dolor por quemaduras, se describe una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



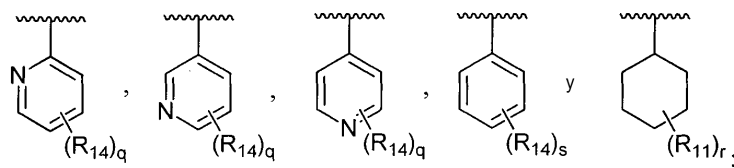
en donde

X se selecciona del grupo que consiste en O y S;

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

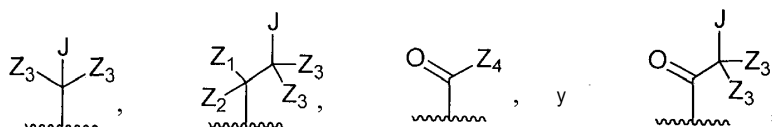


Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, -halo, -alquilo de C₁-C₄, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, y -OCH₂(halo);

5 cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



Z₁ es -H, -OR₇, -CH₂-OR₇, o -halo;

Z₂ es -H, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -CH₂-OR₇, o -halo;

cada Z₃ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, o -alqueno de C₂-C₆;

10 Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀ o -alquilo de C₁-C₆;

J es -OR₂₀;

con la condición de que cuando Z₁ es -OR₇, entonces Z₂ no es -halo;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₆ y CH₂OR₇;

15 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -haloalquilo de C₁-C₆, -hidroxialquilo de C₁-C₆, o -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆;

cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -halo, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, o -C(O)OR₇;

20 cada R₁₄ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalqueno de C₂-C₆, -hidroxialqueno de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alqueno de C₂-C₆, -CN, -OH, -halo, -OC(halo)₃, -N(R₇)₂, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -S(O)R₇, -S(O)₂R₇, -S(O)₂N(R₇)₂, o -SO₂C(halo)₃;

cada R₂₀ es independientemente -H, o -alquilo de C₁-C₆;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n es el número entero 1, 2 o 3;

25 p es el número entero 1 o 2;

q es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

r es el número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es el número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m es el número entero 0, 1 o 2;

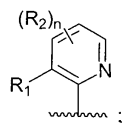
30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, a un animal que padece dolor por quemaduras se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X=O;

35 R₁ es halo;

Ar₁ es:

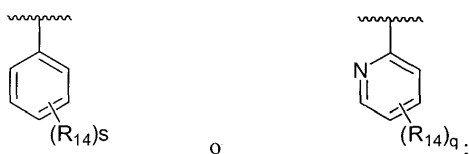


cada Z₃ se selecciona independientemente de H o alquilo de C₁-C₆;

Z₁ es H o -CH₂OR₇;

5 Z₂ se selecciona de H, -alquilo de C₁-C₆, o -CH₂OR₇;

Ar₂ es:

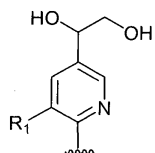


cada R₁₄ se selecciona independientemente de halo, C(halo)₃, -alquilo de C₁-C₆, OR₇, OC(halo)₃ o SO₂C(halo)₃, y preferentemente es halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃; y

10 s y q son cada uno 1 o 2; y

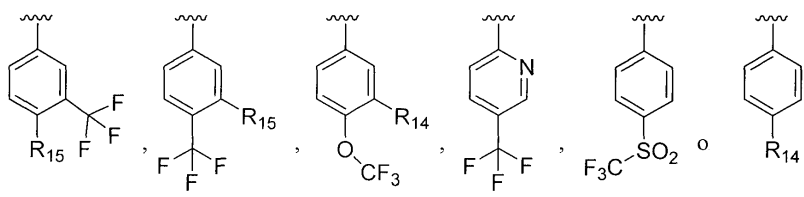
R₂, R₇, R₂₀, R₃, m y n se definen como anteriormente.

En otras realizaciones, a un animal que padece dolor por quemaduras se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar₁ es:



15

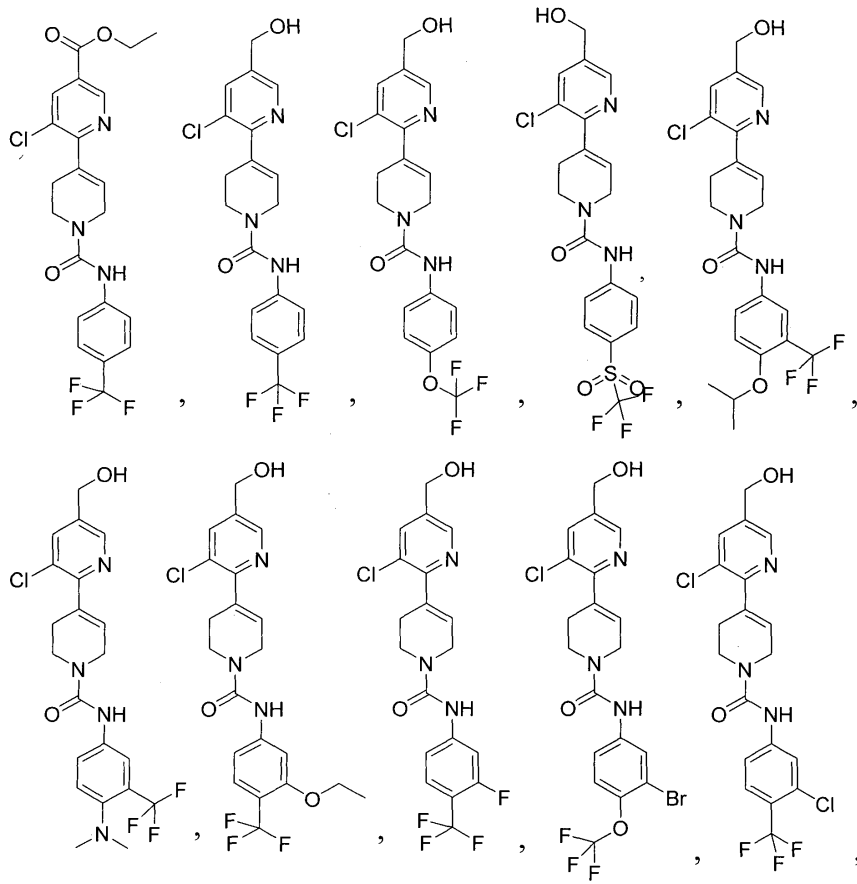
En otras realizaciones, a un animal que padece dolor por quemaduras se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar₂ se selecciona de:

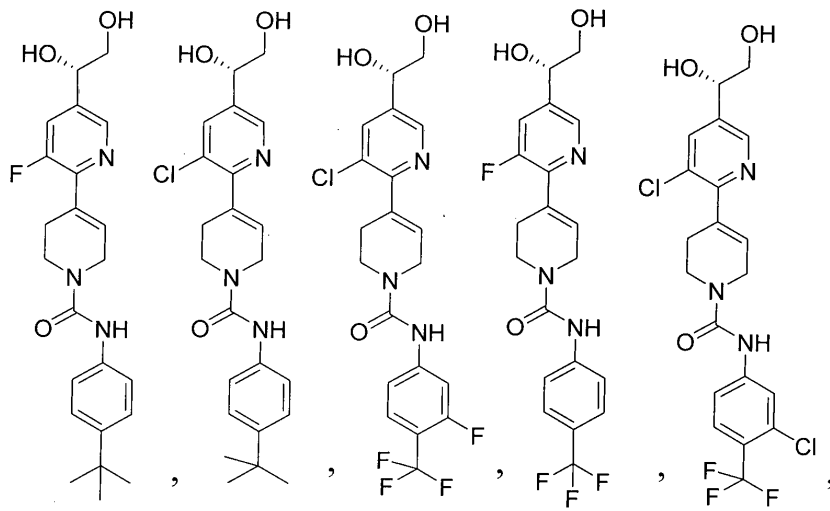
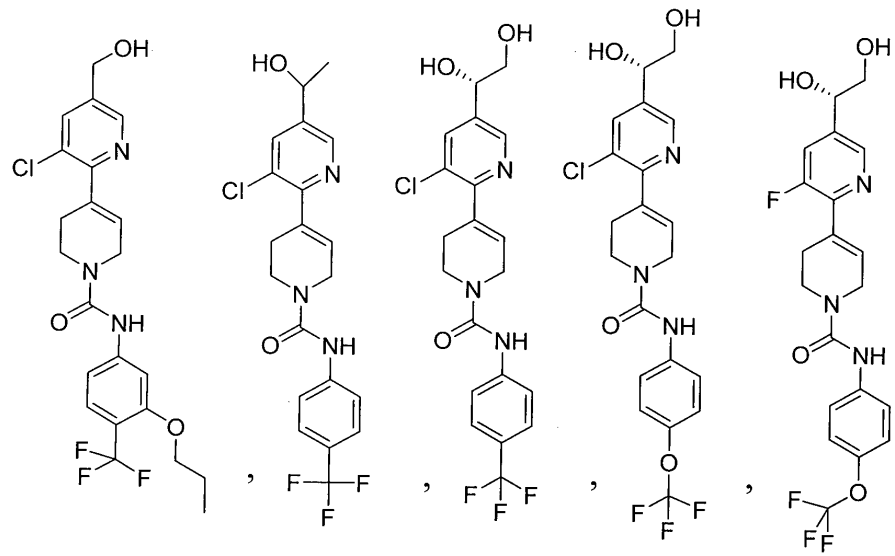


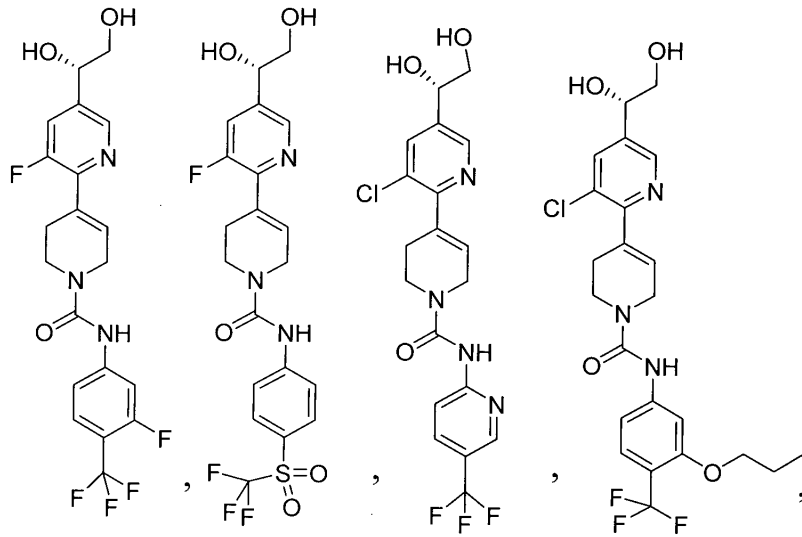
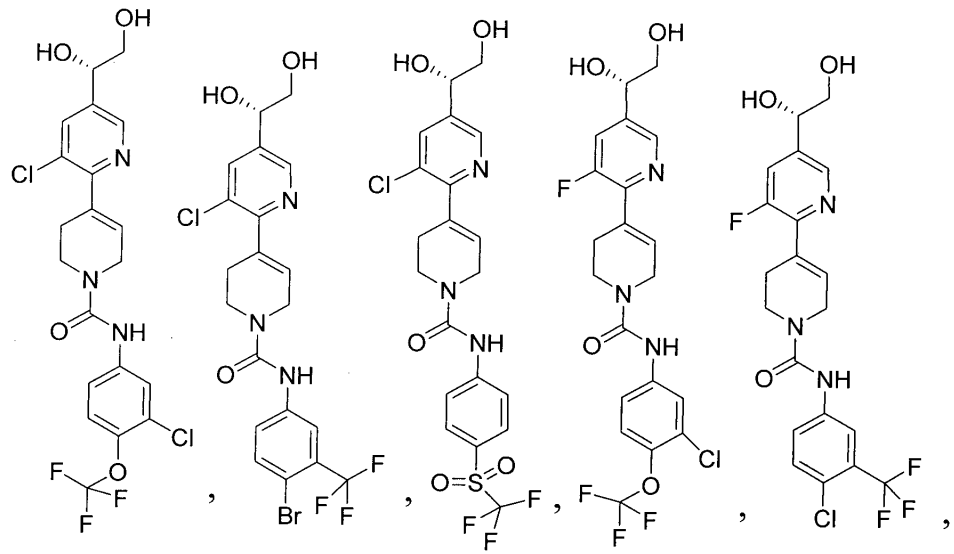
20 en donde R₁₄ se selecciona de H, halo, C(halo)₃, -alquilo de C₁-C₆, OR₇, OC(halo)₃ o SO₂C(halo)₃, y preferentemente es halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃; y

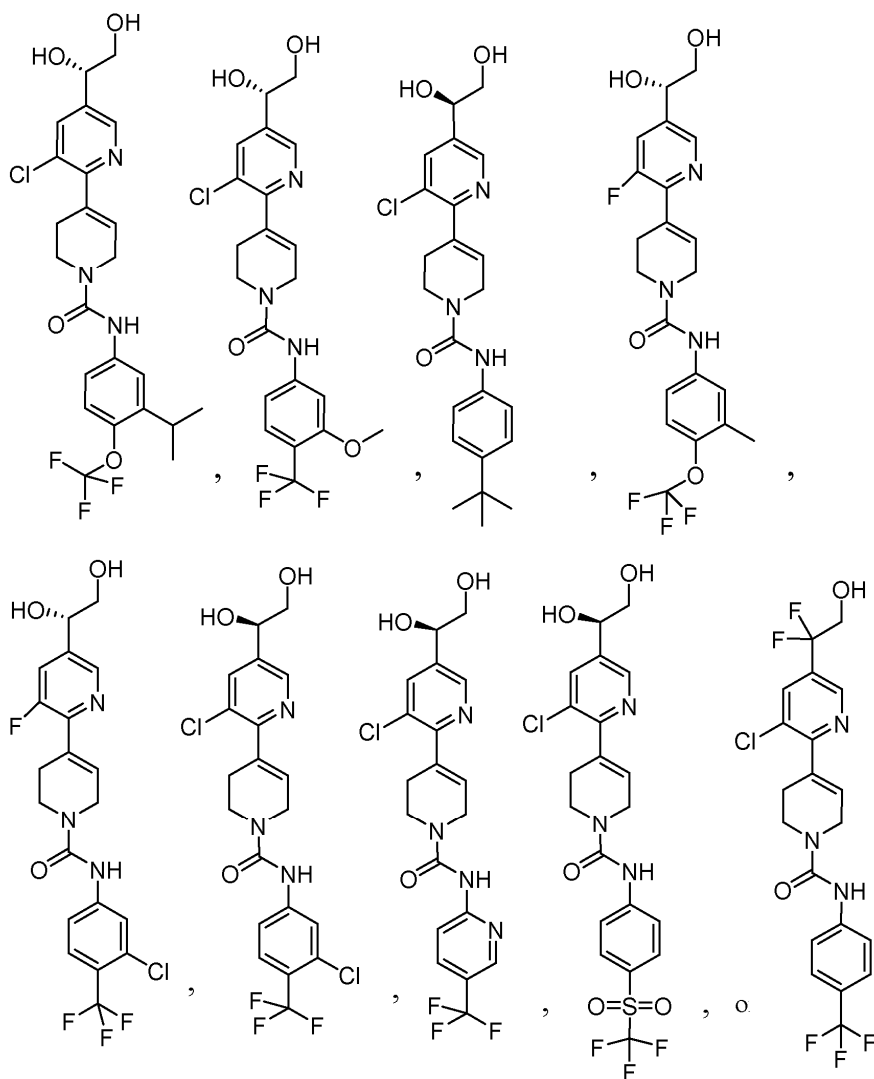
R₁₅ es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂CH₃.

En ciertas realizaciones, a un animal que padece dolor por quemaduras se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en:









y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para tratar el dolor asociado con una lesión por quemaduras originadas por una exposición térmica, por una exposición a la radiación, por contacto con un agente químico y/o por fricción (siendo cada una una "afección") en un animal.

La descripción se refiere además a una composición farmacéutica para tratar una afección en un animal que necesita dicho tratamiento, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

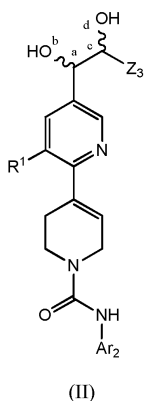
10 La descripción se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una afección.

La descripción se refiere además a un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección.

15 La descripción se refiere además a un método para preparar una composición farmacéutica según la invención, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La descripción se refiere además a un kit para tratar una afección, que comprende un recipiente estéril que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (II):



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde:

R₁ es -H, -halo, -alquilo de C₁-C₄, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

Z₃ es -H o -CH₃;

5 Ar₂ es como se define para compuestos de fórmula (I); y

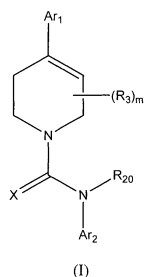
cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I.

La descripción se puede entender más completamente con referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la descripción.

4. Descripción detallada

10 4.1 Compuestos de fórmula (I)

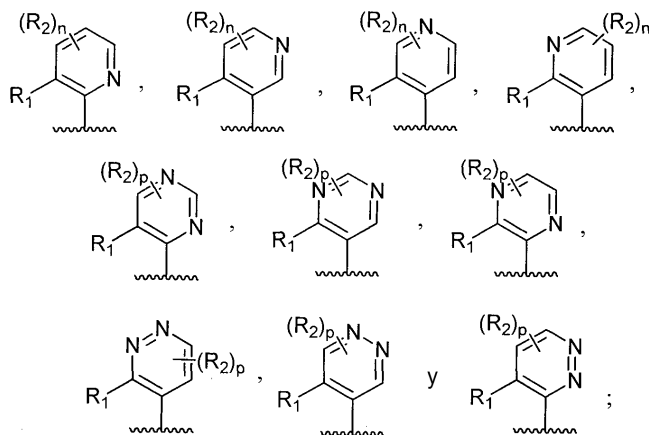
La descripción abarca compuestos de fórmula (I):



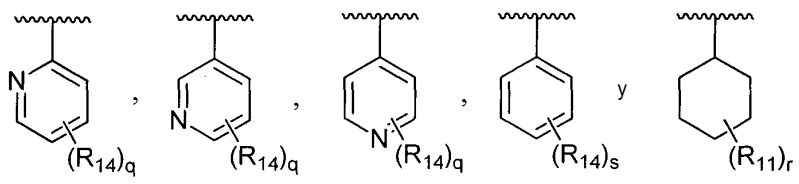
en donde

X se selecciona del grupo que consiste en O y S;

15 Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

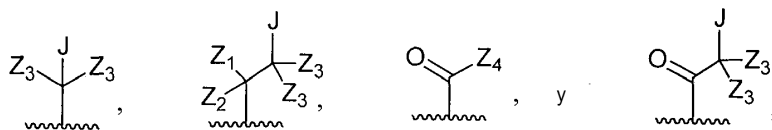


Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, -halo, -alquilo de C₁-C₄, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, y -OCH₂(halo);

5 cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



Z₁ es -H, -OR₇, -CH₂-OR₇, o -halo;

Z₂ es -H, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -CH₂-OR₇, o -halo;

cada Z₃ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, o -alquenilo de C₂-C₆;

10 Z₄ es -H, -OH, -OR₂₀ o -alquilo de C₁-C₆;

J es -OR₂₀;

con la condición de que cuando Z₁ es -OR₇, entonces Z₂ no es -halo;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₆ y CH₂OR₇;

15 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -haloalquilo de C₁-C₆, -hidroxialquilo de C₁-C₆, o -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆;

cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -halo, -N(R₇)₂, -NR₇OH, -OR₇, -C(O)R₇, o -C(O)OR₇;

20 cada R₁₄ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalquenilo de C₂-C₆, -hidroxialquenilo de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₂-C₆, -alcoxi de C₁-C₆-alquenilo de C₂-C₆, -CN, -OH, -halo, -OC(halo)₃, -N(R₇)₂, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂N(R₇)₂, o -SO₂C(halo)₃;

cada R₂₀ es independientemente -H, o -alquilo de C₁-C₆;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n es el número entero 1, 2 o 3;

25 p es el número entero 1 o 2;

q es el número entero 0, 1, 2, 3 o 4;

r es el número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es el número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m es el número entero 0, 1 o 2;

30 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables como se definen en la presente memoria.

Ciertas realizaciones de fórmula (I) se presentan a continuación.

En una realización, un compuesto de fórmula (I) es una base libre.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, R_1 es -F, -Cl, -Br, o -CF₃.

En otra realización, R_1 es -F, -Cl, o -CF₃.

En otra realización, R_1 es -F o -CF₃.

5 En otra realización, R_1 es -Cl o -CF₃.

En otra realización, R_1 es -F o -Cl.

En otra realización, R_1 es -F.

En otra realización, R_1 es -Cl.

En otra realización, R_1 es -CF₃.

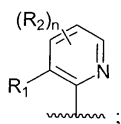
10 En otra realización, R_1 es -Br.

En ciertas realizaciones, a un animal que padece una afección se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X=O;

R_1 es halo;

15 Ar_1 es:

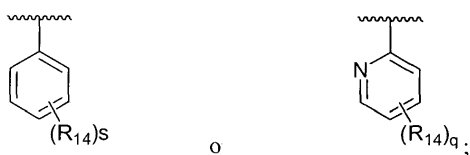


cada Z_3 se selecciona independientemente de H o alquilo de C₁-C₆;

Z_1 es H o -CH₂OR₇;

Z_2 se selecciona de H, -alquilo de C₁-C₆, o -CH₂OR₇;

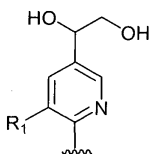
20 Ar_2 es:



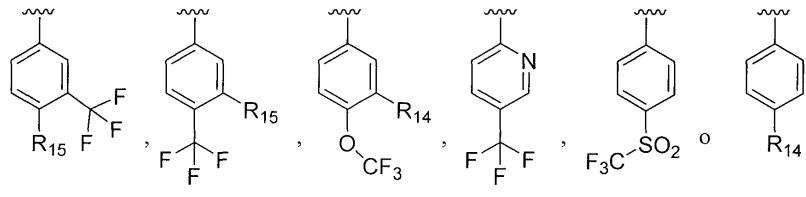
cada R_{14} se selecciona independientemente de halo, C(halo)₃, -alquilo de C₁-C₆, OR₇, OC(halo)₃ o SO₂C(halo)₃, y preferentemente es halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃; y

s y q son cada uno 1 o 2.

25 En otras realizaciones, a un animal que padece una afección se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar_1 es:



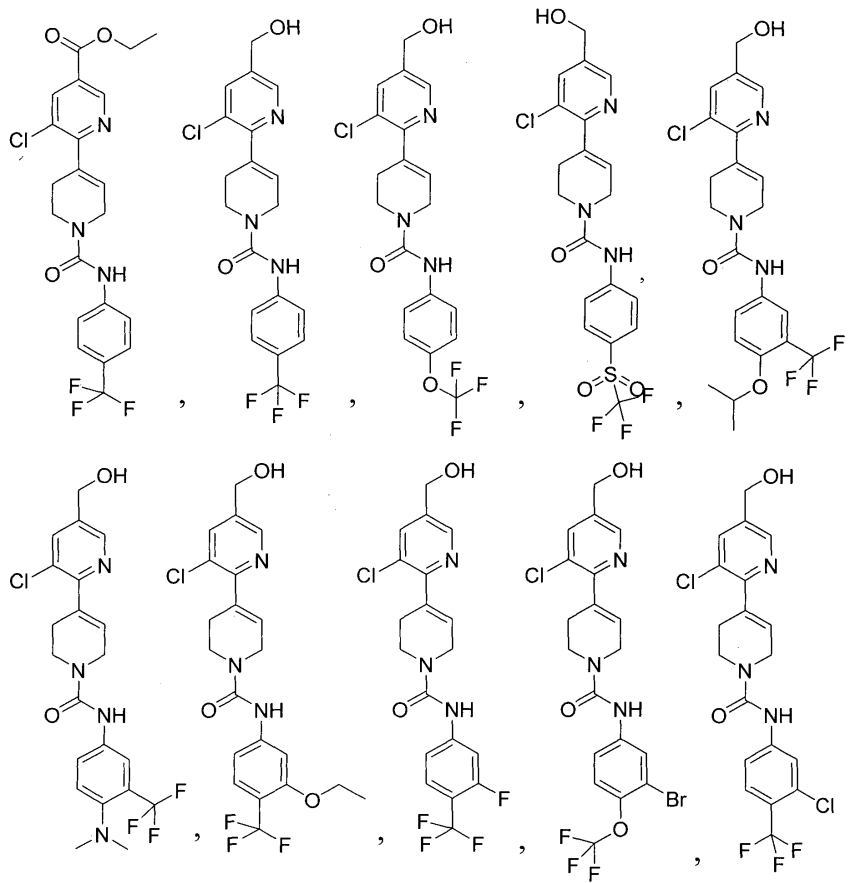
30 En otras realizaciones, a un animal que padece una afección se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar_2 se selecciona de:

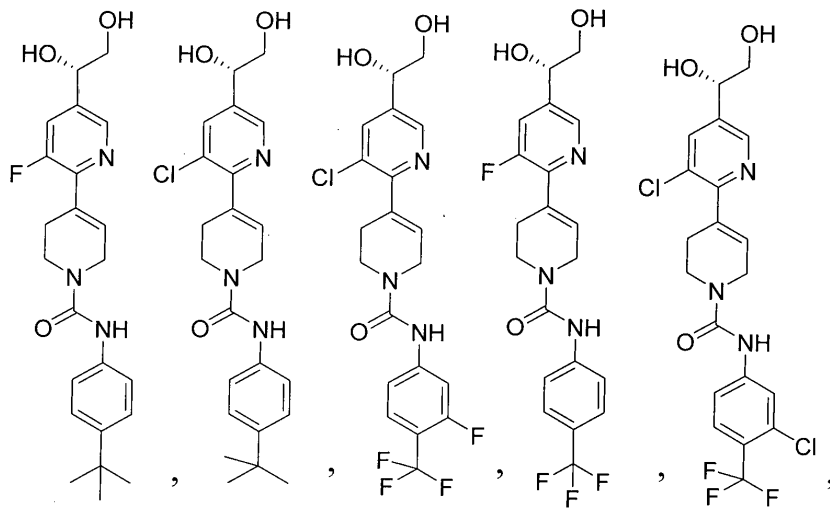
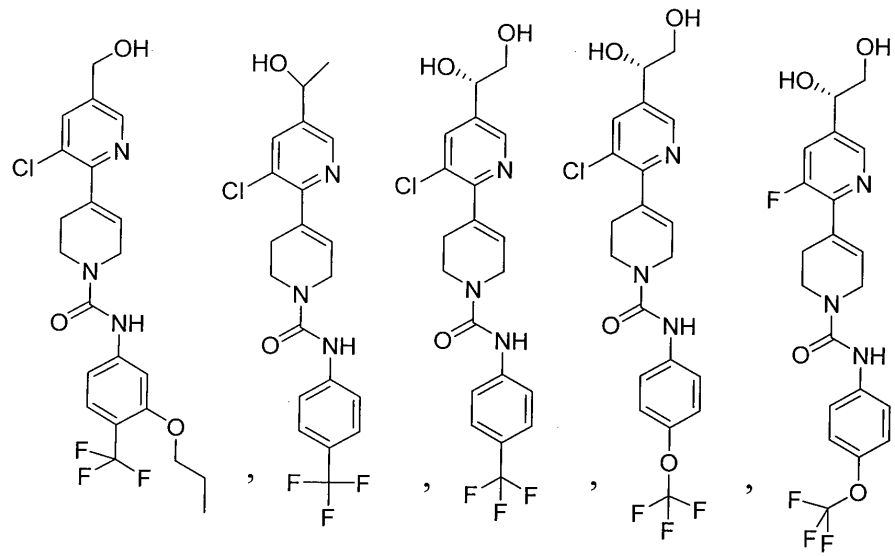


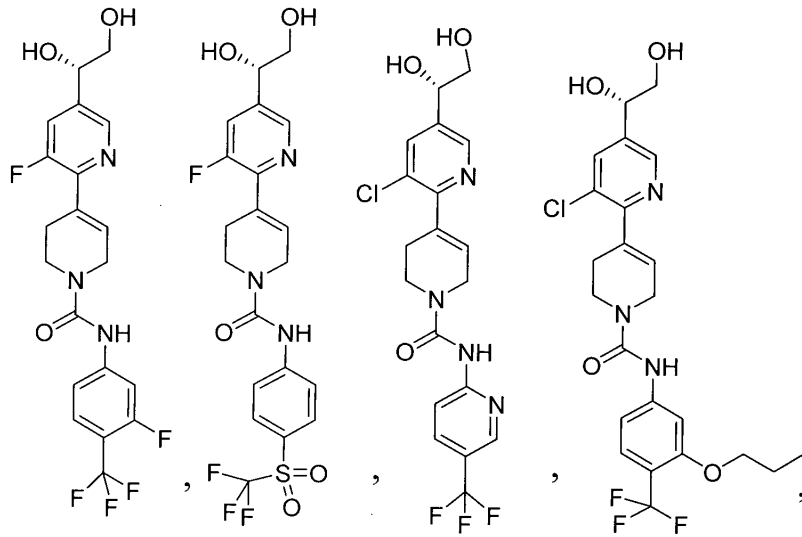
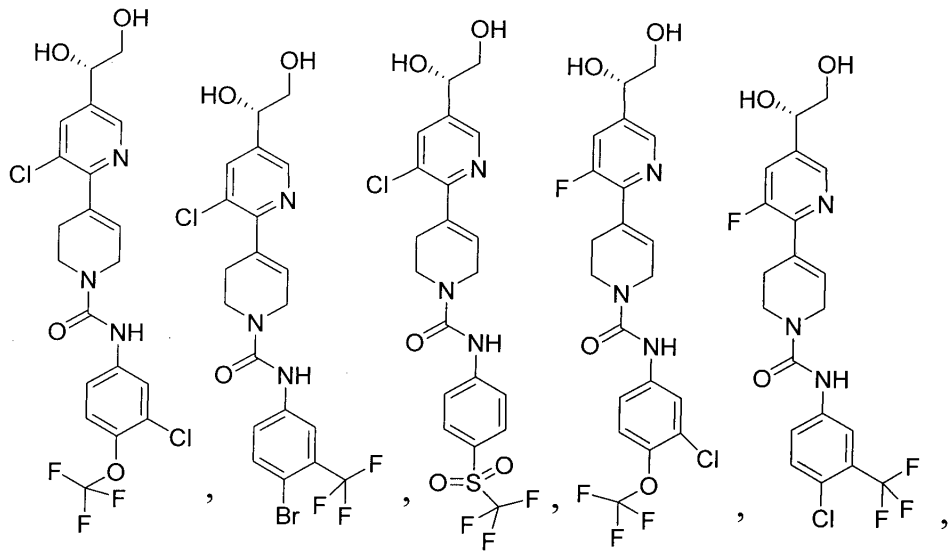
en la que R₁₄ se selecciona de H, halo, C(halo)₃, -alquilo de C₁-C₆, OR₇, OC(halo)₃ o SO₂C(halo)₃, y preferiblemente es halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃; y

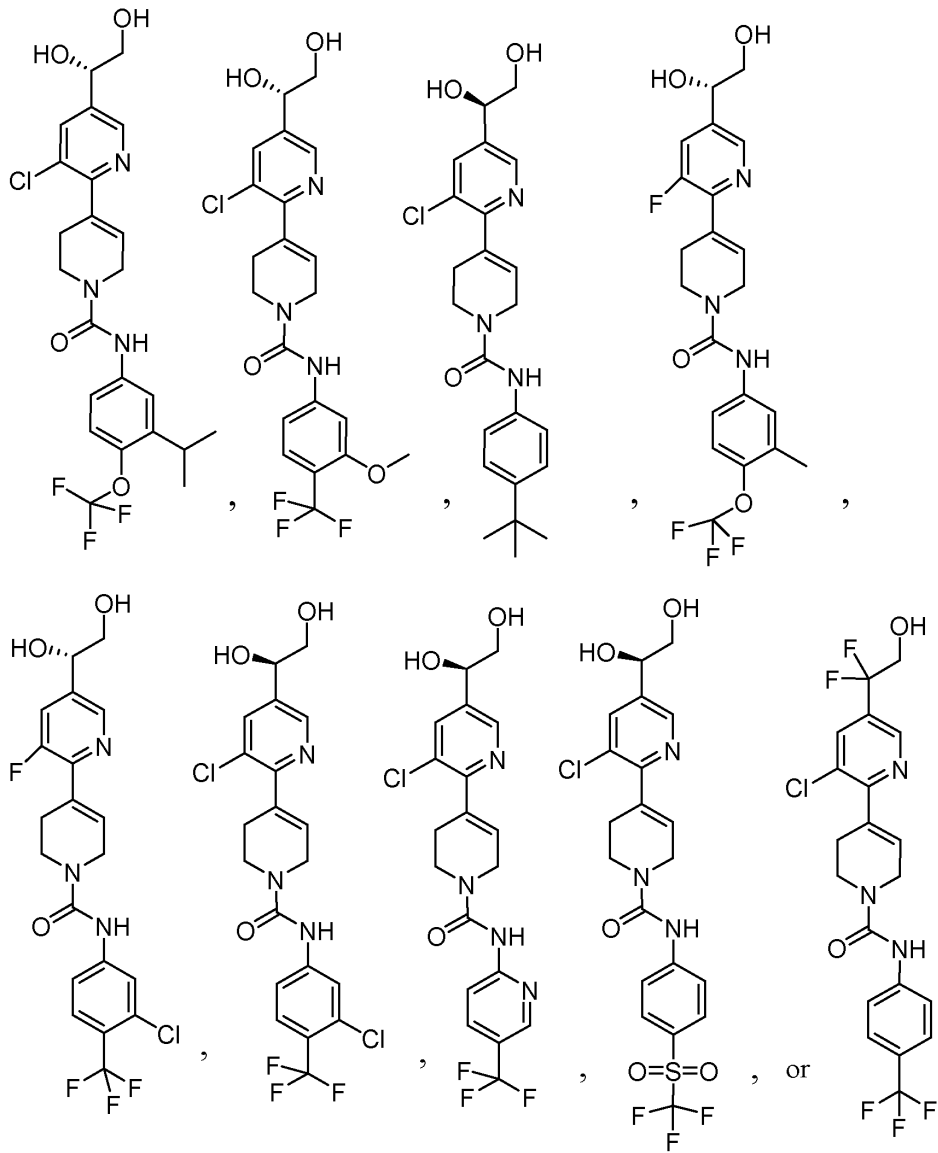
R₁₅ es -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂CH₃.

5 En ciertas realizaciones, a un animal que padece una afección se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en:





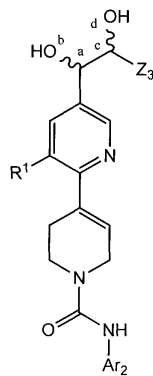




y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4.2 Compuestos de fórmula (II)

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (II):



(II)

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R₁ es -H, -halo, -alquilo de C₁-C₄, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

Z₃ es -H o -CH₃;

Ar₂ es como se define para compuestos de fórmula (I); y

5 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I.

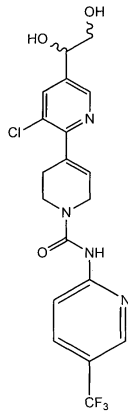
Ciertas realizaciones de fórmula (II) se presentan a continuación.

En una realización, un compuesto de fórmula (II) es una base libre.

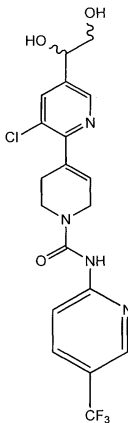
En otra realización, un compuesto de fórmula (II) es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II).

10 En otra realización, un compuesto de fórmula (II) es una sal farmacéuticamente aceptable.

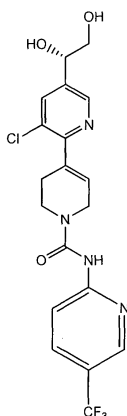
En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es una base libre de:



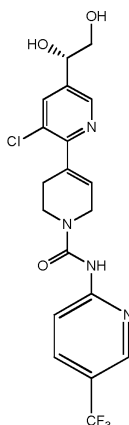
En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es una sal farmacéuticamente aceptable de:



15 En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es una base libre de:



En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es una sal farmacéuticamente aceptable de:



En otra realización, el % de ee del compuesto es por lo menos alrededor de 90%, o por lo menos 93%.

5 4.3 Definiciones

Como se usan en la presente memoria, las expresiones usadas anteriormente tienen el siguiente significado:

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión "-alquilo de C₁-C₆" se refiere a hidrocarburos saturados no cíclicos de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, e hidrocarburos saturados no cíclicos ramificados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos -alquilo de C₁-C₆ representativos de cadena lineal incluyen metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y n-hexilo. Los grupos -alquilo de C₁-C₆ de cadena ramificada representativos, que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo y 1,2-dimetilpropilo, metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y similares.

15 Como se usa en la presente memoria, "-alquilo de C₁-C₄" quiere decir un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los -alquilos de C₁-C₄ de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo y -n-butilo. Los -alquilos de C₁-C₄ ramificados representativos incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo y -terc-butilo.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "-alqueno de C₂-C₆" se refiere a hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que incluyen por lo menos un enlace doble carbono-carbono, e hidrocarburos ramificados no cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono e incluyen por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos -alqueno de C₂-C₆ de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, y similares.

25 Como se usan en la presente memoria, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente memoria, "-CH₂(halo)" quiere decir un grupo metilo donde uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha reemplazado con un halógeno. Los grupos representativos de -CH₂(halo) incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

Como se usa en la presente memoria, "-CH(halo)₂" quiere decir un grupo metilo en el que dos de los hidrógenos del grupo metilo se han reemplazado con átomos de halógeno seleccionados independientemente. Los grupos -CH(halo)₂ representativos incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

5 Como se usa en la presente memoria, "-C(halo)₃" quiere decir un grupo metilo en el que cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha reemplazado con átomos de halógeno seleccionados independientemente. Los grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, CBr₃, y -Cl₃.

10 Como se usa en la presente memoria, "-alcoxi de C₁-C₆" quiere decir un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 6 átomos de carbono. Los alcoxis de C₁-C₆ de cadena lineal y ramificada representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, metoximetilo, 2-metoxietilo, 5-metoxipentilo, 3-etoxibutilo y similares. En una realización preferida, "-alcoxi de C₁-C₆" se refiere a un grupo -O-alquilo de C₁-C₆, en donde alquilo de C₁-C₆ se define como anteriormente. Los sustituyentes representativos incluyen preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

Como se usa en la presente memoria, "-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" quiere decir un grupo -alquilo de C₁-C₆ como se define anteriormente que está sustituido con un -alcoxi de C₁-C₆.

15 Como se usa en la presente memoria, "-alcoxi de C₁-C₆-alqueno de C₂-C₆" quiere decir un grupo -alqueno de C₂-C₆ como se define anteriormente que está sustituido con un grupo -alcoxi de C₁-C₆.

20 Como se usa en la presente memoria, un "-haloalquilo de C₁-C₆" quiere decir cualquiera de los grupos alquilo de C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos halo. Los grupos hidroxialquilo de C₁-C₆ representativos incluyen halometilo, haloetilo, halopropilo y halobutilo, y especialmente halometilo, 1-haloetilo, 2-haloetilo, 1,2-dihaloetilo, 2-halopropilo, 3-halopropilo, 3-halobutilo, 4-halobutilo, 2-halo-1-metilpropilo y 1,3-dihalo-prop-2-ilo.

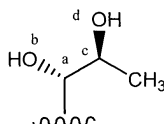
25 Como se usa en la presente memoria, un "-hidroxialquilo de C₁-C₆" quiere decir cualquiera de los grupos alquilo de C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo de C₁-C₆ representativos incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, y especialmente hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxio-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

Tal como se usa en la presente memoria un "-haloalqueno de C₂-C₆" quiere decir cualquiera de los grupos alqueno de C₂-C₆ antes mencionados sustituidos con uno o más grupos halo. Los grupos haloalqueno de C₂-C₆ representativos incluyen -halovinilo, -haloalilo, halobut-1-enilo, halobut-2-enilo, -haloisobutileno y similares.

30 Como se usa en la presente memoria, un "-hidroxialqueno de C₂-C₆" quiere decir cualquiera de los grupos alqueno de C₂-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Los grupos haloalqueno de C₂-C₆ representativos incluyen -hidroxivinilo, hidroxialilo, hidroxibut-1-enilo, hidroxibut-2-enilo, -hidroxioisobutileno y similares.

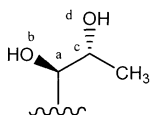
35 Cuando un primer grupo está "sustituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se reemplazan con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o mayor, cada segundo grupo puede ser igual o diferente. En una realización, el número de segundos grupos es uno o dos. En otra realización, el número de segundos grupos es uno.

40 En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -CH₃ y los átomos de carbono en las posiciones a y c del enlace a-b y el enlace c-d están cada uno en la configuración (S)" y similares, quiere decir



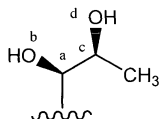
donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

45 En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -CH₃ y los átomos de carbono en las posiciones a y c del enlace a-b y el enlace c-d están cada uno en la configuración (R)" y similares, quiere decir



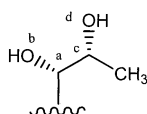
donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -CH₃, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (R), y el átomo de carbono en la posición c del enlace c-d está en la configuración (S)" y similares, quiere decir



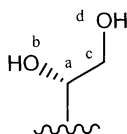
donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -CH₃, el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S), y el átomo de carbono en la posición c del enlace c-d está en la configuración (R)" y similares, quiere decir



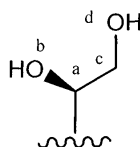
donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (S)" y similares, quiere decir



donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

En relación con el sustituyente del anillo de piridina que contiene Z₃, la frase "en donde Z₃ es -H y el átomo de carbono en la posición a del enlace a-b está en la configuración (R)" y similares, quiere decir



donde las letras minúsculas se usan para designar un enlace C-O particular en ese sustituyente.

25 El término "animal" incluye, pero no está limitado a, una vaca, mono, babuino, chimpancé, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya y ser humano, y preferiblemente se refiere a un ser humano.

25 La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (I) que incluye una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, como un grupo nitrogenado, de un compuesto de fórmula (I). Las sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas a, sales de sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye una sal preparada a partir de un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases apropiadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o tri-alquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; picolina N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquil de C₁-C₃-aminas), tales como mono- bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-[alquil de C₁-C₃]-N-(hidroxialquil de C₁-C₃)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y

35

aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreto, una sal de sulfato, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido paratoluenosulfónico o una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreto o una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrocloreto. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido paratoluenosulfónico. Una persona experta en la técnica reconocerá que, por ejemplo, las sales de adición de ácido, de un compuesto de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido apropiado mediante una variedad de métodos conocidos.

Los compuestos de la descripción proporcionada en la presente memoria también abarcan todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I). Los "solvatos" son conocidos en la técnica y se consideran que son una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de fórmula (I) con una molécula de disolvente. Esta asociación física puede implicar grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. Cuando el solvato es del tipo estequiométrico, hay una relación fija de la molécula de disolvente a compuesto de fórmula (I), por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la relación molar molécula de disolvente:compuesto de fórmula (I) es 2:1, 1:1 o 1:2, respectivamente. En otras realizaciones, el solvato es del tipo no estequiométrico. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) cristalino puede contener moléculas de disolvente en los huecos estructurales, por ejemplo, canales, de la celdilla cristalina. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la celdilla cristalina de un sólido cristalino. De ese modo, "solvato", como se usa en la presente memoria, abarca tanto la fase-disolución como los solvatos aislables. Un compuesto de fórmula (I) de la descripción puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la descripción incluya formas del compuesto de fórmula (I) tanto solvatadas como no solvatadas. Como "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, cuando la molécula de disolvente es agua, los hidratos se incluyen dentro de los solvatos de la descripción. En una realización, el compuesto de fórmula (I) está presente como un monohidrato, es decir, como una base libre donde la relación molar de agua:compuesto de fórmula (I) es de alrededor de 1:1, por ejemplo, de 0,91:1 a 1,09:1 en una realización, de 0,94:1 a 1,06:1 en otra realización, de 0,97:1 a 1,03:1 en otra realización, y de 0,985:1 a 1,015:1 en otra realización, no teniendo en cuenta cada una de dichas realizaciones el agua superficial que puede estar presente, si acaso.

La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, Caira et al., "Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole", *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen en Van Tonder et al., "Preparation and Physicochemical Characterization of 5 Niclosamide Solvates and 1 Hemisolvate", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), y Bingham et al., "Over one hundred solvates of sulfathiazole", *Chem. Comm.*, pp. 603-604 (2001). En una realización, un procedimiento no limitante implica disolver el compuesto de fórmula (I) en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico, agua o mezclas de los mismos) a temperaturas por encima de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C, enfriando la disolución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislando los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden usar técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopia infrarroja, para mostrar la presencia del solvente en un cristal del solvato.

Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros de un compuesto de fórmula (I) se pueden reemplazar por un isótopo radioactivo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Tal "radiomarcado", "forma radiomarcada", y similares de un compuesto de fórmula (I), cada uno de los cuales está abarcado en la descripción, es útil como herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. "Radioactivo", como se usa en la presente memoria con respecto a un átomo, quiere decir un átomo que comprende un átomo radiactivo y, por lo tanto, la radioactividad específica del mismo está por encima del nivel de fondo de radioactividad. Los ejemplos de isótopos radiactivos que se pueden incorporar a un compuesto de fórmula (I) de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I , respectivamente. En una realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona de independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 isótopo radioactivo que se selecciona de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I .

En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1, 2, 3, 4 o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 o 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I . En otra realización, un compuesto radiomarcado de fórmula (I) contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P y ^{125}I .

Los compuestos radiomarcados de la descripción se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos tritados de fórmula (I) se pueden preparar introduciendo tritio en el compuesto particular de fórmula (I), por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor apropiadamente sustituido con halógeno de un compuesto de fórmula (I) con tritio gaseoso en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritados se pueden encontrar en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals", Capítulo 6, pp. 155- 192 en Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A) (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C se pueden preparar empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C . Los compuestos que contienen piperazina enriquecida isotópicamente con ^{13}C y/o ^{15}N se pueden preparar como se describe en, por ejemplo, la Figura 5A y la descripción asociada, de la patente de EE.UU. No. 7,355,045 B2.

Un compuesto de fórmula (I) puede contener uno o más centros asimétricos y de este modo puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras. A menos que se indique específicamente lo contrario, la descripción abarca compuestos con todas tales formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un doble enlace olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y a menos que se indique específicamente lo contrario, se pretende que incluya todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, los isómeros geométricos tanto E como Z. A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los "tautómeros", por ejemplo, también se desea que estén abarcados por la descripción los tautómeros cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina y enamina-enimina.

Tal como se usan en la presente memoria las expresiones "estereoisómero", "forma estereoisómera" y similares son expresiones generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Esto incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares unos de otros ("diastereoisómeros").

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y por tanto es ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o empobrecimiento de una de las dos formas enantiómeras de una molécula. Los isómeros ópticos de un compuesto de fórmula (I) se pueden obtener mediante técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereómeras a partir de un ácido o base ópticamente activos.

La pureza óptica se puede establecer en términos de exceso enantiomérico (% de ee), que se determina mediante la fórmula:

$$\% \text{ de } ee = \left[\frac{\text{enantiómero mayor (mol)} - \text{enantiómero menor (mol)}}{\text{enantiómero mayor (mol)} + \text{enantiómero menor (mol)}} \right] \times 100\%$$

El término "MeOH" quiere decir metanol, es decir, alcohol metílico.

El término "EtOH" quiere decir etanol, es decir, alcohol etílico.

El término "t-BuOH" quiere decir alcohol terc-butílico, es decir, 2-metilpropan-2-ol.

El término "THF" quiere decir tetrahidrofurano.

El término "DMF" quiere decir N,N-dimetilformamida.

El término "DCM" quiere decir cloruro de metileno, es decir, diclorometano.

El término "DCE" quiere decir dicloroetano.

El término "DME" quiere decir 1,2-dimetoxietano, es decir, etilenglicol-dimetil-éter.

El término "EtOAc" quiere decir acetato de etilo.

El término "NH₄OH" quiere decir hidróxido de amonio.

El término "TEA" quiere decir trietilamina.

El término "MeCN" quiere decir acetonitrilo.

5 El término "NaH" quiere decir hidruro de sodio.

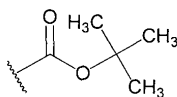
El término "AcOH" quiere decir ácido acético.

El término "DMSO" quiere decir dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano.

El término "DIEA" quiere decir diisopropiletilamina, es decir, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina.

El término "BuLi" quiere decir butillitio.

10 El término "BOC" quiere decir terc-butiloxycarbonilo:



El término "HOBT" quiere decir 1-hidroxibenzotriazol hidrato.

El término "EDCI" quiere decir 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida.

El término "IBD" quiere decir enfermedad inflamatoria intestinal.

15 El término "IBS" quiere decir síndrome del intestino irritable.

El término "ALS" quiere decir esclerosis lateral amiotrófica.

La frase "cantidad efectiva", cuando se usa en relación con un compuesto de fórmula (I) quiere decir una cantidad efectiva para: (a) tratar una afección o síntoma de la misma; (b) inhibir de forma detectable la función del receptor TRPV1 en una célula, o (c) activar de forma detectable la función del receptor TRPV1 en una célula.

20 La frase "cantidad efectiva", cuando se usa en relación con otro agente terapéutico o un segundo agente terapéutico quiere decir una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico.

La frase "índice terapéutico" describe la diferencia entre la dosis que es efectiva y la dosis que induce efectos adversos.

25 Los términos "modular", "que modula", y similares, como se usan en la presente memoria con respecto al receptor TRPV1, quiere decir la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo, analgesia) en un animal de (i) inhibir o activar el receptor, o (ii) afectar directa o indirectamente a la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas/antagonistas parciales mixtos y compuestos que afectan directa o indirectamente a la regulación de la actividad del receptor.

30 Como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor e imita el(los) efecto(s) regulador(es) de un ligando endógeno se define como un "agonista". Como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor y es solo parcialmente efectivo como agonista se define como un "agonista parcial". Como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor pero no produce ningún efecto regulador, sino que bloquea la unión de otro agente al receptor se define como un "antagonista". (Véase Ross y Kenakin, Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect, Capítulo 2 en Goodman & Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics 31-32 (Hardman et al., eds., 10^a ed. 2001)

35 Las frases "tratamiento de", "tratar" y similares incluyen la mejora o el cese de una afección o un síntoma de la misma. En una realización, tratar incluye inhibir, por ejemplo, disminuir la frecuencia global de episodios de una afección o un síntoma de la misma.

40 Las frases "prevención de", "prevenir" y similares incluyen evitar el inicio de la aparición de una afección o un síntoma de la misma.

Un "trastorno" incluye, pero no está limitado a, las afecciones definidas anteriormente.

En caso de duda en cuanto a la concordancia entre una estructura química representada y un nombre químico, rige la estructura química representada.

5 Se aprecia que varias características de la descripción que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización, a menos que se excluya específicamente de otro modo en la presente memoria. A la inversa, varias características de la descripción que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado y/o en cualquier subcombinación apropiada a menos que se excluya específicamente de otro modo en la presente memoria.

4.4 Métodos para preparar compuestos de fórmula (I)

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando síntesis orgánica convencional o mediante los métodos ilustrativos proporcionados en la patente de EE.UU. No. 8,476,277 o la patente de EE.UU. No. 7,776,861.

4.5 Usos terapéuticos de los compuestos de fórmula (I)

Según la descripción, los compuestos de fórmula (I) se administran a un animal que necesita el tratamiento de una afección.

15 En una realización, se puede usar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) para tratar cualquier afección tratable mediante la inhibición de TRPV1. Los ejemplos de afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de TRPV1 incluyen, pero no se limitan a, dolor, por ejemplo, dolor asociado con una lesión por quemaduras originadas por una exposición térmica, por exposición a la radiación, por contacto con un agente químico y/o por fricción.

20 Los solicitantes creen que los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son antagonistas de TRPV1. La descripción también se refiere a métodos in vitro para inhibir la función de TRPV1 en una célula que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar TRPV1 con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Este método se puede usar in vitro, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresan TRPV1 y, en consecuencia, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar el dolor, por ejemplo, dolor asociado con una lesión por quemaduras originadas en una exposición térmica, por exposición a la radiación, por contacto con un agente químico y/o por fricción.

25 Los ejemplos de tejido que comprende células capaces de expresar TRPV1 incluyen, pero no están limitados a, tejido neuronal, del cerebro, riñón, urotelio y de la vejiga. Los métodos para analizar células que expresan TRPV1 son conocidos en la técnica.

4.6 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la descripción

Debido a su actividad, los compuestos de fórmula (I) son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar una afección.

35 Cuando se administra a un animal, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra, en una realización, como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones, que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar por vía oral. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección de bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otro agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de suministro, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden usar para administrar el compuesto de fórmula (I).

45 Los métodos de administración incluyen, pero no están limitados a, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a la discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de compuestos de fórmula (I) en el torrente sanguíneo.

50 En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar los compuestos de fórmula (I) localmente. Esto se puede conseguir, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable introducir un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo en el sistema nervioso central o tracto gastrointestinal por cualquier vía apropiada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal y epidural, y el enema. La inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, conectado a un reservorio, como un reservorio Ommaya.

5 La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente aerosolizante, o vía perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede formular como un supositorio, con aglomerantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

10 En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, "New Methods of Drug Delivery", *Science* 249:1527-1533 (1990); Lopez-Berestein, "Treatment of Systemic Fungal Infections with Liposomal-Amphotericin B", *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, pp. 317-327 (1989); y Treat et al., "Liposome encapsulated doxorubicin - preliminary results of phase I and phase II trials" *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, pp. 353-365 (1989).

15 En otra realización más, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se puede administrar en un sistema de liberación controlada o en un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, Goodson, "Dental Applications", pp. 115-138 in *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, Applications and Evaluation, Langer and Wise, eds., CRC Press (1984), de aquí en adelante "Goodson"). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada o sostenida discutidos en la revisión de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una realización, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, "Implantable Pumps", en *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14(3):201-240 (1987); Buchwald et al., "Long-term, Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis", *Surgery* 88:507-516 (1980); y Saudek et al., "A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery", *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase Goodson; Smolen et al., "Drug Product Design and Performance", *Controlled Drug Bioavailability Vol. 1*, John Wiley & Sons, Nueva York (1984); Langer et al., "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review", *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(I):61-126 (1983); Levy et al., "Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate", *Science* 228:190-192 (1985); During et al., "Controlled Release of Dopamine from a Polymeric Brain Implant: In Vivo Characterization", *Ann. Neurol.* 25:351-356 (1989); and Howard et al., "Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits", *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). En otra realización más, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede colocar cerca de una diana de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro o el tracto gastrointestinal, por lo que requiere solo una fracción de la dosis sistémica.

35 Las composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad apropiada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma de administración apropiada al animal. Tal excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglomerante, desintegrante, conservante, agente colorante, lubricante y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser disolución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un compuesto de fórmula (I) se administra por vía intravenosa. Las disoluciones salinas y las disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como excipientes líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos apropiados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones, si se desea, también pueden contener agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón del pH. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986).

55 Las composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pelets, multipartículas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizaciones, pomadas, geles, bálsamos, emplastos, parches transdérmicos, suspensiones, o cualquier otra forma apropiada para su uso. En una realización, la composición está en forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 5,698,155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos apropiados están descritos por Radebough et al., "Preformulation", pp. 1447-1676 in *Remington's Pharmaceutical Sciences Vol. 2* (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

60 En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se formula según procedimientos de rutina como una composición adaptada para administración oral a seres humanos.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser administrado por vía oral puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, tabletas, pastillas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, siropes, o elixires, por ejemplo. Cuando un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de comprimido, revestidos entéricamente, revestidos con azúcar, revestidos con película, comprimidos de manera múltiple o en capas múltiples. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación oral sólidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman et al., Eds., 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 y 1990). Las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina blanda y dura) y píldoras se describen también en King, "Tablets, Capsules, and Pills", pp. 1553-1593 en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed. 16ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980).

Las formas de dosificación oral líquidas incluyen disoluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y similares apropiados. Las técnicas y la composición para preparar formas farmacéuticas orales líquidas se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman et al., Eds., 2ª ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 & 1998).

Cuando un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se va a administrar tópicamente a la piel, se puede formular en cremas, pomadas, geles, bálsamos, emplastos, cataplasmas, pastas o parches transdérmicos. La preparación de formas tópicas de dosificación farmacéutica se describe en general en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Allen, Loyd V., Jr ed., 22ª edición, Pharmaceutical Press, 2012).

Cuando un compuesto de fórmula (I) se va a inyectar por vía parenteral, puede estar, por ejemplo, en forma de una disolución estéril isotónica. Alternativamente, cuando se va a inhalar un compuesto de fórmula (I), se puede formular en forma de un aerosol seco o se puede formular en forma de una disolución acuosa o parcialmente acuosa.

Un compuesto de fórmula (I) administrado por vía oral o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetecible. Además, cuando está en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden revestir para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Las membranas permeables selectivamente que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son apropiadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es embebido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero en lugar de los perfiles puntiagudos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal, como el monoestearato de glicerol o el estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede formular para administración intravenosa. En una realización, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o se mezclan en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente cerrado, como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o disolución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o disolución salina para que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración conocidos por las personas expertas en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 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. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, etilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos

para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones apropiadas de liberación controlada o sostenida conocidas por las personas expertas en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la descripción. La descripción abarca de este modo formas únicas de dosificación unitaria apropiadas para administración oral, tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y tabletas que están adaptadas para la liberación controlada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la lograda por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y mayor cumplimiento del paciente. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente al momento de inicio de la acción u otras características, como los niveles en sangre del compuesto de fórmula (I), y, pueden de este modo reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida se pueden diseñar para liberar inmediatamente una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades del compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener un nivel constante del compuesto de fórmula (I) en el cuerpo, el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de compuesto de fórmula (I) que se va a metabolizar y excretar del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo se puede estimular mediante varias condiciones, que incluyen pero no están limitadas a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

La cantidad del compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que es efectiva en el tratamiento de una afección se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa que se empleará también dependerá de la vía de administración y de la gravedad de la afección y se puede decidir según el criterio de un profesional y/o de las circunstancias de cada animal. Las cantidades de dosificación efectiva apropiada, sin embargo, en una realización, oscilarán entre alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal y alrededor de 2500 mg/kg de peso corporal. En otra realización, las cantidades de dosificación efectivas serán de alrededor de 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una realización, la cantidad de dosificación efectiva varía de alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en otra realización, de alrededor de 0,02 mg/kg de peso corporal a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal; y en otra realización, de alrededor de 0,025 mg/kg de peso corporal a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal.

En una realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 24 h hasta que se reduce la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 12 h hasta que se reduce la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 8 h hasta que se reduce la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 6 h hasta que se reduce la afección. En otra realización, se administra una cantidad de dosificación efectiva aproximadamente cada 4 h hasta que se reduce la afección.

Las cantidades de dosificación efectivas descritas aquí se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de fórmula (I), las cantidades de dosis efectiva corresponden a la cantidad total administrada.

Cuando una célula capaz de expresar TRPV1 se pone en contacto con un compuesto de fórmula (I) in vitro, la cantidad efectiva para inhibir la función del receptor TRPV1 en una célula variará entre alrededor de 0,01 µg/l y alrededor de 5 mg/l; en una realización, de alrededor de 0,01 µg/l a alrededor de 2,5 mg/l; en otra realización, de alrededor de 0,01 µg/l a alrededor de 0,5 mg/l; y en otra realización, de alrededor de 0,01 µg/l a alrededor de 0,25 mg/l, de una disolución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de disolución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es de alrededor de 0,01 µl a alrededor de 1 ml. En otra realización, el volumen de disolución o suspensión es de alrededor de 200 µl.

Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden analizar in vitro o in vivo para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Se pueden usar sistemas de modelos animales para demostrar seguridad y eficacia.

Los métodos para tratar una afección en un animal que lo necesite pueden comprender además administrar un

segundo agente terapéutico al animal al que se le administra un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (es decir, un primer agente terapéutico). En una realización, el primer agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva. En una realización, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

5 Los métodos para inhibir la función de TRPV1 en una célula capaz de expresar TRPV1 pueden comprender además poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico.

Las personas expertas en la técnica conocerán una cantidad efectiva del(de los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) dependiendo del agente. Sin embargo, está dentro del alcance de la persona experta en la técnica determinar el intervalo óptimo de cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y el segundo agente terapéutico combinado pueden actuar de forma aditiva o sinérgica para tratar la misma afección, o pueden actuar independientemente entre sí, de manera que el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo trata una primera afección y el segundo agente terapéutico trata o previene un segundo trastorno, que puede ser el mismo que el de la primera afección u otro trastorno. En una realización de la descripción, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un animal para el tratamiento de una afección (por ejemplo, dolor), la cantidad mínima efectiva del compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable será menor de lo que sería su cantidad mínima efectiva cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma sinérgica para tratar una afección. En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En otra realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes o subsecuentemente a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de fórmula (I) ejerce su efecto terapéutico para tratar una afección.

El segundo agente terapéutico puede ser, pero no está limitado a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigrañoso, un inhibidor de Cox-II, un antiemético, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador del canal de Ca^{2+} , un agente anticáncer, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir IBD, un agente para tratar o prevenir IBS, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un derrame cerebral, un agente para tratar una convulsión, un agente para tratar una afección prurítica, un agente para tratar la psicosis, un agente para tratar la corea de Huntington, un agente para tratar ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar los vómitos, un agente para tratar la discinesia, un agente para tratar la depresión o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, o cualquier mezcla de los mismos

50 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, agentes antiinflamatorios no esteroides, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, o cualquiera mezcla de los mismos. Otros analgésicos no opioides apropiados incluyen los siguientes, no limitantes, clases químicas de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados de ácido salicílico, incluyendo la aspirina, salicilato de sodio, colina trisalicilato de magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol que incluyen acetaminofeno y fenacetina;

indol y ácidos indenoacéticos, que incluyen indometacina, sulindac y etodolac; ácidos heteroarilacéticos, que incluyen tolmetina, diclofenac y ketorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen el ácido mefenámico y el ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxfentartazona); alcanonas, que incluyen nabumetona; o cualquier mezcla de los mismos. Para una descripción más detallada de los NSAIDs, véase Insel, "Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout", pp. 617-657 in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman et al., Eds., 9ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York 1996), y Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs", pp. 1196-1221 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol 2 (Gennaro, ed., 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995)

Los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles incluyen, pero no están limitados a, alproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propanolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de Cox-II útiles e inhibidores de 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de los mismos, se describen en la patente de EE.UU. No. 6,136,839. Los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II incluyen, pero no están limitados a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, o cualquier mezcla de los mismos.

El segundo agente terapéutico también puede ser un agente útil para reducir cualquier efecto secundario potencial de un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los ejemplos de agentes antieméticos útiles incluyen, pero no están limitados a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de bloqueadores beta-adrenérgicos útiles incluyen, pero no están limitados a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, hidrocloreuro de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradinol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no están limitados a, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentiroina, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoina, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoina, mefobarbital, metarbital, metetoina, metsusimida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoina, 3-metil-5-fenilhidantoina, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoina, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sulthiame, tetrantoina, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no están limitados a, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazán, fencamina, indalpina, hidrocloreuro de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, nialamida, octamoxina, fenzina, cotinina, rolciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirsucideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina, zimeldina, o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de bloqueadores del canal de Ca²⁺ útiles incluyen, pero no están limitados a, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina,

nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, o cualquier mezcla de los mismos.

5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam; agentes que no son benzodiazepinas, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbituatos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y tiopental; carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato; o cualquier mezcla de los mismos.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una afección prurítica incluyen, pero no están limitados a, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos como amitriptilina, imipramina y doxepina; antidepresivos tales como los que se dan a continuación, mentol; alcanfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides antihistamínicos; o cualquier mezcla de los mismos.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir vómitos incluyen, pero no están limitados a, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetron, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam; o cualquier mezcla de los mismos.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión incluyen, pero no están limitados a, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilin, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y setralina; inhibidores de la monoaminooxidasa, tales como isocarboxazid, pargilina, fenzelina y tranilcipromina; psicoestimulantes tales como la dextroanfetamina y el metilfenidato; o cualquier mezcla de los mismos.

25 Una composición de la descripción se prepara mediante un método que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede conseguir usando métodos conocidos para mezclar un compuesto y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.7 Kits

La descripción proporciona además kits que pueden simplificar el manejo y la administración de un compuesto de fórmula (I) a un animal.

35 En una realización, un kit de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria de un compuesto de fórmula (I). En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un primer recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que indiquen el uso del compuesto de fórmula (I) para tratar una afección. El kit puede comprender además una forma de dosificación unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo recipiente que contiene una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el kit comprende un recipiente que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico y un vehículo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a, los enumerados anteriormente.

Los kits de la descripción pueden comprender además un dispositivo que es útil para administrar las formas de dosificación unitaria. Los ejemplos de dicho dispositivo incluyen, entre otros, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

50 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no se debe interpretar que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada aquí.

5. Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayos in vivo para demostrar la prevención o el tratamiento del dolor por quemadura

55 **Animales de ensayo:** en cada experimento se usaron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban entre 190 y 260 g en el momento de la lesión por quemaduras térmicas. Las ratas se alojaron dos por jaula, y se les permitió aclimatar a su entorno durante por lo menos seis días antes de que comenzaran los ensayos. Las ratas tuvieron acceso libre a

alimentos y agua en todo momento, excepto durante el ensayo y antes de la administración oral (PO) de un compuesto de ensayo, cuando se retiró la comida alrededor de 16 horas antes de la dosis. Las ratas se dividieron en grupos de tratamiento y se administró uno de los siguientes compuestos a cada grupo con la dosis y por la vía de administración indicada en las Tablas 5.2A a 5.2C, 5.3A y 5.3B, y 5.4A y 5.4B: ketorolac (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), AMG 517 (antagonista selectivo de TRPV1 descrito en Em. Doherty et al., "Novel vanilloid receptor-1 antagonists:2, Structure-activity relationships of 4-oxypyrimidines leading to the selection of a clinical candidate", J Med Chem 50:3515-3527 (2007). (Purdue Pharma LP, Cranbury, NJ), indometacina (Alexis Biochemicals, Farmingdale, NY), gabapentina (Bosche Scientific, New Brunswick, NJ) o (S)-3-cloro-5-(1,2-dihidroxietil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxamida (Compuesto 1). A los grupos de control se les administró el vehículo para el compuesto de fórmula (I). El volumen de administración para el tratamiento PO fue de 5 ml/kg, y fue el mismo para todos los grupos de tratamiento. El volumen de administración para la administración de fármacos intraperitoneal (ip) fue de 2 ml/kg.

Dolor por quemaduras: Para evaluar las acciones de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención del dolor por quemaduras, se usó un modelo de dolor por quemaduras térmicas. Se indujo una lesión por quemadura térmica bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Para evaluar la hiperalgesia mecánica y el soporte de peso, se produjo una lesión térmica sumergiendo la pata trasera izquierda en agua mantenida a 55°C durante 24 segundos. La pata trasera izquierda de los animales de control no lesionados se sumergió en agua a 22°C durante 24 segundos. Para evaluar la hiperalgesia térmica, se produjo una lesión térmica sumergiendo la pata trasera izquierda en agua mantenida a 50°C durante 48 segundos; la pata trasera izquierda de los animales de control no lesionados se sumergió en agua a 22°C durante 48 segundos. Los animales fueron evaluados para determinar la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT para la hiperalgesia mecánica, la diferencia de soporte de peso entre el lado lesionado o no lesionado, o la respuesta a los estímulos térmicos nocivos mediante la determinación del PWL para la hiperalgesia térmica, todo como se describe a continuación, antes de la administración del fármaco (línea base), a continuación de nuevo 1, 3 y 5 horas después de la inducción de lesión por quemadura.

Respuesta a estímulos mecánicos como una evaluación de la hiperalgesia mecánica: El ensayo de presión de la pata se usó para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo se determinaron usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) como se describe en C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", Pharmacol. Biochem. and Behavior 31:451-455 (1988). La pata de la rata se colocó en una pequeña plataforma y se aplicó peso de forma gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se tomó como el peso al que se retiró completamente la pata. Se determinó el PWT una vez para cada rata en cada punto de tiempo, en el que se ensayó la pata trasera afectada (ipsilateral; mismo lado que la lesión). La hiperalgesia mecánica inducida por lesión por quemadura se demostró mediante una disminución del PWT respecto a la línea base (expresado como un % de disminución respecto a la línea base), y un % menor de disminución respecto a la línea base indicó menos hiperalgesia. Se realizaron tres series de ensayos y los resultados se resumen en las Tablas 5.2A, 5.2B y 5.2C. Todos los grupos de tratamiento farmacológico se compararon con el grupo de control del vehículo (es decir, lesionados, a los que se administró solo el vehículo).

Tabla 5.2A: Serie 1A – Resultados de hiperalgesia mecánica después de la dosificación con varios medicamentos (n=10 ratas / grupo de tratamiento)

Umbral de retirada de la pata (g) (media ± S.E.M.)						
Tiempo después de la administración (horas)	Gabapentina	AMG 517	Ketorolac	Indometacina	Control	Vehículo
	100 mg/kg IP en 0.9% NaCl	30 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
Línea base	239 ± 7.7	242 ± 6.0	246 ± 4.5	240 ± 7.5	241 ± 9.0	237 ± 9.2
1	152 ± 14.1 ^{††}	94 ± 5.3	84 ± 6.1	118* ± 7.5	241 ± 6.4	76 ± 7.0
3	178 ± 18.7 ^{††}	115 ± 10.8	97 ± 7.5	133 [‡] ± 15.8	241 ± 7.0	75 ± 7.4
5	112 ± 12.4	86 ± 7.7	91 ± 7.1	103 ± 10.2	241 ± 8.0	75 ± 7.9

% de disminución respecto a la línea base (media ± S.E.M.)						
Tiempo después de la administración (horas)	Gabapentina	AMG 517	Ketorolac	Indometacina	Control	Vehículo
	100 mg/kg IP en 0.9% NaCl	30 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
1	37 ± 5.3 ^{††}	61 ± 2.3	66 ± 2.2	51 ± 2.6*	-0.7 ± 2.3	68 ± 2.5
3	25 ± 8.2 ^{††}	52 ± 4.3	60 ± 3.8	45 ± 5.8 [†]	-0.9 ± 1.4	68 ± 3.2
5	53 ± 6.0	65 ± 2.9	63 ± 3.4	58 ± 3.6	-0.2 ± 0.8	68 ± 3.0

Tabla 5.2B: Serie 1B – Resultados de hiperalgesia mecánica después de la dosificación con varios medicamentos (n=10 ratas / grupo de tratamiento)

Umbral de retirada de la pata (g) (media ± S.E.M.)						
Tiempo después de la administración (horas)	Gabapentina				Control	Vehículo
	3 mg/kg IP	10 mg/kg IP	30 mg/kg IP	100 mg/kg IP en 0.9% NaCl	-- PO	-- PO
Línea base	232 ± 10.0	231 ± 9.7	237 ± 7.9	237 ± 7.8	235 ± 10.1	232 ± 11.0
1	90 ± 4.1	122 ± 9.1	144 ± 7.2 [†]	180 ± 13.7 ^{††}	220 ± 9.9	87 ± 5.1
3	102 ± 7.4	130 ± 8.2	174 ± 14.8 ^{††}	229 ± 9.4 ^{††}	230 ± 7.7	96 ± 5.0
5	81 ± 6.5	100 ± 8.7	105 ± 11.2	105 ± 9.5	234 ± 7.4	95 ± 9.3

% de disminución respecto a la línea base (media ± S.E.M.)						
Tiempo después de la administración (horas)	Gabapentina				Control	Vehículo
	3 mg/kg IP	10 mg/kg IP	30 mg/kg IP	100 mg/kg IP en 0.9% NaCl	-- PO	-- PO
1	61 ± 2.1	47 ± 3.9	40 ± 2.0 [†]	23 ± 6.6 ^{††}	6 ± 3.0	62 ± 3.1
3	55 ± 3.7	43 ± 3.7	27 ± 5.1 ^{††}	2 ± 6.7 ^{††}	1 ± 3.0	58 ± 2.4
5	65 ± 3.0	57 ± 3.2	56 ± 4.0	55 ± 4.6	-0.5 ± 3.1	59 ± 3.7

Tabla 5.2C: Serie 2 – Resultados de hiperalgesia mecánica después de la dosificación con compuesto 1 (n=10 ratas / grupo de tratamiento)

Tiempo después de la administración (horas)	Umbral de retirada de la pata (g) (media±S.E.M.)					
	Compuesto 1			Gabapentina	Control	Vehículo
	3 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	100 mg/kg IP en 0.9% NaCl	-- PO	-- PO
Línea base	240 ± 8.4	243 ± 6.5	244 ± 6.0	246 ± 4.5	240 ± 10.0	239 ± 9.0
1	97 ± 4.5	108 ± 7.3	153 ± 4.4 ^{††}	145 ± 9.8 ^{††}	216 ± 12.0	78 ± 5.0
3	88 ± 5.6	97 ± 8.5	141 ± 9.0 ^{††}	192 ± 9.8 ^{††}	236 ± 6.4	81 ± 7.4
5	90 ± 4.0	83 ± 5.4	95 ± 4.5	108 ± 5.8	234 ± 5.2	78 ± 7.7

Tiempo después de la administración (horas)	% de disminución respecto a la línea base (media±S.E.M.)					
	Compuesto 1			Gabapentina	Control	Vehículo
	3 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	100 mg/kg IP en NaCl	-- PO	-- PO
1	59 ± 1.8	55 ± 3.2	37 ± 2.5 ^{††}	41 ± 3.6 ^{††}	8.9 ± 5.0	67 ± 1.9
3	63.2 ± 2.1	60 ± 3.2	42 ± 4.5 ^{††}	22 ± 4.1 ^{††}	0.3 ± 4.2	66 ± 2.8
5	63 ± 1.4	66 ± 2.4	61 ± 2.0	56 ± 2.2	1.1 ± 4.1	67 ± 3.0

* indica P < 0.05

5 † indica P < 0.001

†† indica P < 0.0001

A 30 mg/kg, el Compuesto 1 redujo significativamente la hiperalgesia mecánica asociada con la lesión por quemadura.

10 **Respuesta a estímulos térmicos como una evaluación de la hiperalgesia térmica:** Se usó el ensayo plantar para evaluar la hiperalgesia térmica. Para este ensayo, las latencias de retirada de la pata trasera (PWL) a un estímulo térmico nocivo se determinaron usando un aparato de ensayo plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A new and Sensitive method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", Pain 32(1):77-88 (1988). El tiempo máximo de exposición se estableció en 32 segundos para evitar daños en los tejidos y cualquier retirada de pata dirigida desde la fuente de calor se toma como punto final. Se determinaron tres latencias en cada punto de tiempo y se promediaron. La hiperalgesia térmica inducida por lesión por quemadura se demostró mediante una disminución del PWL respecto a la línea base (expresado como un % de disminución respecto a la línea base), y un menor % de disminución respecto a la línea base indicaba menos hiperalgesia. El compuesto 1 no afectó significativamente a la hiperalgesia térmica. Los resultados se proporcionan en las Tablas 5.3A y 5.3B.

20

Tabla 5.3A: Serie 1 - Resultados de la hiperalgesia térmica después de la dosificación con varios medicamentos

Tiempo después de la administración (horas)	Latencia de retirada de la pata (s) (media ± S.E.M)				
	AMG 517	Ketorolac	Indometacina	Control	Vehículo
	30 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
Línea base	14.4 ± 1.35	13.2 ± 0.72	14.3 ± 1.26	13.9 ± 0.97	14.0 ± 1.06
1	8.6 ± 0.91	9.2 ± 0.96	8.3 ± 0.91	16.0 ± 0.61	6.3 ± 0.66
3	11.8 ± 0.66	11.9 ± 1.27	11.2 ± 0.87	14.5 ± 0.80	9.1 ± 0.47
5	12.1 ± 0.60	11.4 ± 0.54	11.4 ± 0.51	13.9 ± 0.57	9.1 ± 0.47

Tiempo después de la administración (horas)	% de cambio respecto a la línea base (media ± S.E.M.)				
	AMG 517	Ketorolac	Indometacina	Control	Vehículo
	30 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
1	-50.1 ± 25.49	-22.3 ± 6.30	-41.5 ± 10.71	10.0 ± 4.43	-48.3 ± 9.62
3	-27.1 ± 16.54	-6.7 ± 5.55	-26.1 ± 13.18	0.9 ± 6.85	-32.0 ± 8.29
5	-24.8 ± 15.95	-10.2 ± 3.05	-25.5 ± 13.63	-2.6 ± 6.14	-32.6 ± 9.25

Tabla 5.3B: Serie 2 - Resultados de la hiperalgesia térmica después de la dosificación con el compuesto 1

Tiempo después de la administración (horas)	Latencia de retirada de la pata (s) (media ± S.E.M)					
	Compuesto 1			Ketorolac	Control	Vehículo
	3 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
Línea base	14.5 ± 1.22	14.4 ± 1.17	13.7 ± 0.92	14.7 ± 1.29	14.4 ± 0.94	13.4 ± 1.19
1	8.1 ± 0.77	8.9 ± 1.08	7.8 ± 0.73	8.5 ± 0.89	17.2 ± 1.68	6.4 ± 0.66
3	9.2 ± 0.99	12.0 ± 0.66	11.5 ± 1.04	12.6 ± 1.33*	15.0 ± 0.87	8.1 ± 0.65
5	9.9 ± 0.70	11.3 ± 0.98	11.2 ± 0.81	14.3 ± 0.80†	14.9 ± 0.74	8.8 ± 0.55

Tiempo después de la administración (horas)	% de cambio respecto a la línea base (media ± S.E.M.)					
	Compuesto 1			Ketorolac	Control	Vehículo
	3 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
1	-45.8 ± 14.53	-36.0 ± 11.15	-34.3 ± 6.08	-47.6 ± 19.35	15.5 ± 8.83	-44.6 ± 12.33
3	-34.4 ± 7.57	-19.7 ± 10.24	-15.7 ± 10.29	-24.0 ± 19.85	0.8 ± 8.65	-35.3 ± 12.16
5	-35.7 ± 15.81	-22.5 ± 9.23	-16.6 ± 8.94	-10.2 ± 12.40	0.9 ± 5.55	-30.6 ± 10.91

* indica P < 0.05

† indica P < 0.001

Soporte de peso de la pata trasera entre la pata lesionada y no lesionada como una evaluación del dolor: Se usó un medidor de incapacidad disponible comercialmente para determinar la distribución del peso en las dos patas traseras del animal (Linton Incapacitance Tester (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido)). Se midió la diferencia de soporte de peso (WBD) entre la pata trasera lesionada y no lesionada. El animal se colocó en la cámara de prueba que le permite estar de pie normalmente, distribuyendo su peso corporal en las extremidades posteriores para la prueba. Cada pata trasera se colocó en una almohadilla sensible a la presión separada, que

5 mide independientemente la presión aplicada por cada miembro. El dispositivo recoge datos de manera continua después de que se haya excedido un umbral de fuerza, o el investigador presione la almohadilla de inicio. Se dejó que las ratas se aclimataran cuando se colocaron en el aparato, y cuando estaban estacionarias, la fuerza ejercida se controló continuamente durante 3 s. El punto final fue la cantidad de presión aplicada a cada miembro a lo largo del tiempo. Se tomaron tres lecturas para cada rata en cada punto de tiempo y se usó el promedio para el análisis de datos. La WBD se expresó como "% de WL", es decir, el porcentaje de peso soportado sobre la pata trasera izquierda lesionada por quemadura, usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de WL} = \text{WLP} / (\text{WLP} + \text{WRP}) \times 100$$

10 en la que WLP es el peso en la pata trasera izquierda y WRP es el peso en la pata trasera derecha (sin tratar). El valor del 50% del % de WL corresponde a una distribución de peso igual en ambas patas traseras. Para el ensayo de soporte de peso, la rata desviará su peso de la pata lesionada para indicar la sensación de dolor; el peso soportado más uniformemente en la pata no lesionada y lesionada indica una reducción del dolor. El compuesto 1 no afectó significativamente al soporte de peso. Se realizaron dos series de ensayos; los resultados se proporcionan en las Tablas 5.4A y 5.4B.

15 Tabla 5.4A: Serie 1: Resultados de soporte de peso después de la dosificación con varios medicamentos (n = 9 ratas / grupo de tratamiento)

Tiempo después de la administración (horas)	% de WL (media ± S.E.M.)					
	Gabapentina	AMG 517	Ketorolac	Indometacina	Control	Vehículo
	100 mg/kg IP en NaCl	30 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
Línea base	51.1 ± 0.57	49.4 ± 0.44	49.8 ± 0.31	49.1 ± 0.53	49.3 ± 1.00	50.5 ± 0.57
1	33.6 ± 3.09*	39.2 ± 4.30†	50.0 ± 2.20††	42.6 ± 3.81††	49.4 ± 1.07	22.5 ± 5.30
3	44.8 ± 2.58	43.1 ± 2.82	42.6 ± 1.91	42.6 ± 2.14	50.4 ± 1.00	44.4 ± 1.29
5	44.0 ± 2.24	43.0 ± 3.37	40.1 ± 2.72	43.7 ± 2.38	49.9 ± 0.86	40.5 ± 1.42

20 Tabla 5.4B: Serie 2: Resultados de soporte de peso después de la dosificación con el compuesto 1 (n = 10 ratas / grupo de tratamiento)

Tiempo después de la administración (horas)	% de WL (media ± S.E.M.)					
	Compuesto 1			Indometacina	Control	Vehículo
	3 mg/kg PO	10 mg/kg PO	30 mg/kg PO	30 mg/kg PO	-- PO	-- PO
Línea base	50.6 ± 0.62	50.6 ± 0.71	50.3 ± 0.53	50.4 ± 0.54	50.6 ± 0.55	50.5 ± 0.56
1	24.4 ± 4.44	37.6 ± 2.54	31.4 ± 3.92	43.2 ± 2.08*	51.7 ± 1.57	30.3 ± 5.38
3	42.0 ± 4.51	47.3 ± 1.92	50.3 ± 2.07	46.8 ± 2.17	51.3 ± 1.03	43.3 ± 2.34
5	49.5 ± 3.60	49.0 ± 2.15	55.6 ± 3.03	48.2 ± 2.54	51.3 ± 1.31	50.2 ± 3.29

* indica P < 0.05

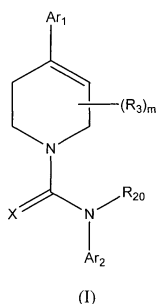
† indica P < 0.001

†† indica P < 0.0001

25 La invención no va a estar limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos que se pretende que sean ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

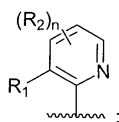


para uso en el tratamiento de dolor asociado a una lesión por quemaduras,

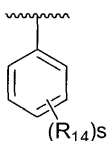
5 en donde

X es O;

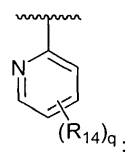
Ar₁ es:



Ar₂ es:



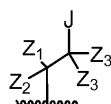
o



10

R₁ es -halo;

cada R₂ es:



Z₁ es -H, -OR₇, o -CH₂-OR₇;

15 Z₂ es -H, -alquilo de C₁-C₆, o -CH₂-OR₇;

cada Z₃ es independientemente -H, o -alquilo de C₁-C₆;

J es -OR₂₀;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₆ y CH₂OR₇;

20 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo de C₁-C₆, -alquenoilo de C₂-C₆, -haloalquilo de C₁-C₆, -hidroxialquilo de C₁-C₆, o -alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆;

cada R₁₄ es independientemente -alquilo de C₁-C₆, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -OC(halo)₃, -OR₇, -SO₂C(halo)₃;

cada R₂₀ es independientemente -H, o -alquilo de C₁-C₆;

25 cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

n es el número entero 1, 2 o 3;

q es el número entero 1 o 2;

s es el número entero 1 o 2;

m es el número entero 0, 1 o 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

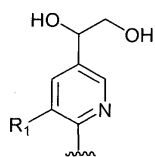
5 2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde:

Z₁ es H o -CH₂OR₇; y

cada R₁₄ se selecciona independientemente de halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

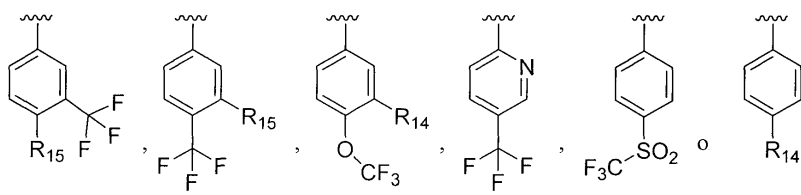
3. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde Ar₁ es:



10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde Ar₂ se selecciona de:



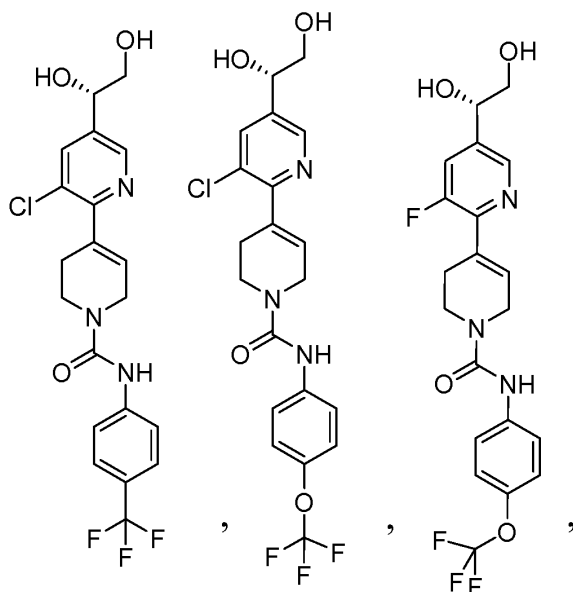
15

en donde R₁₄ se selecciona de halo, C(halo)₃, -alquilo de C₁-C₆, OR₇, OC(halo)₃ o SO₂C(halo)₃, y preferiblemente es halo, C(halo)₃, o OC(halo)₃; y

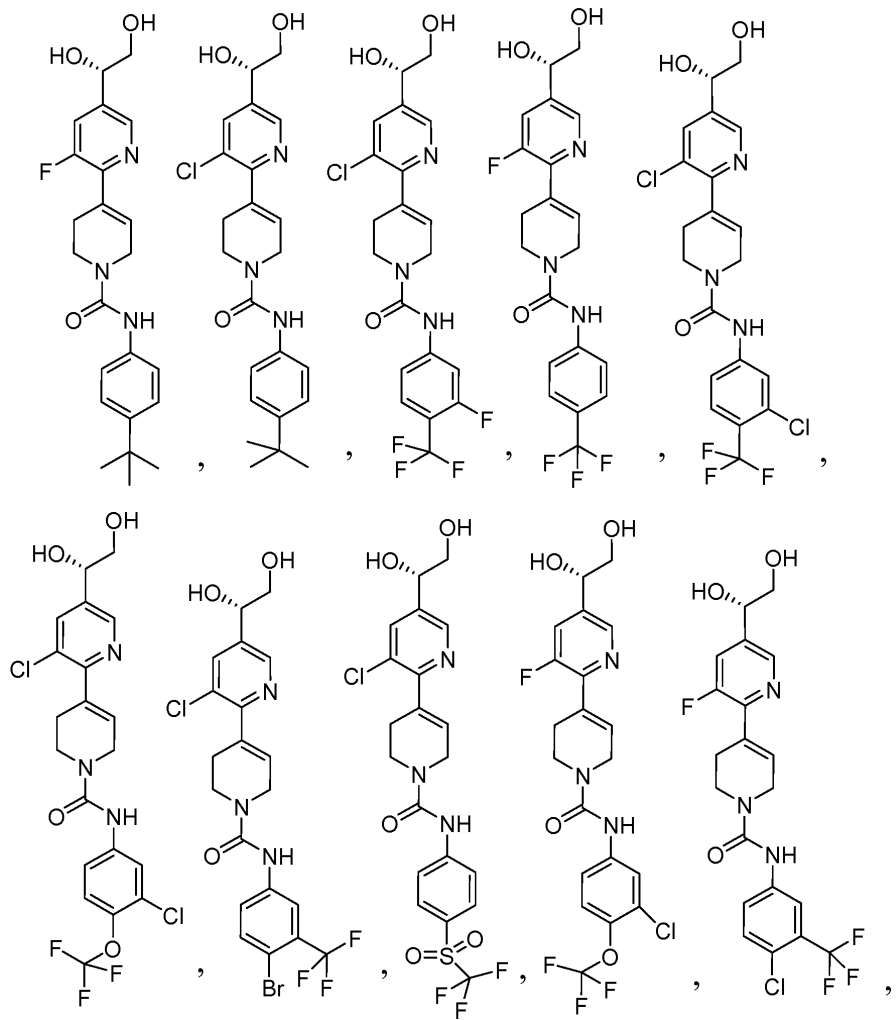
R₁₅ es -Cl, -F, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OCH₂CH₃;

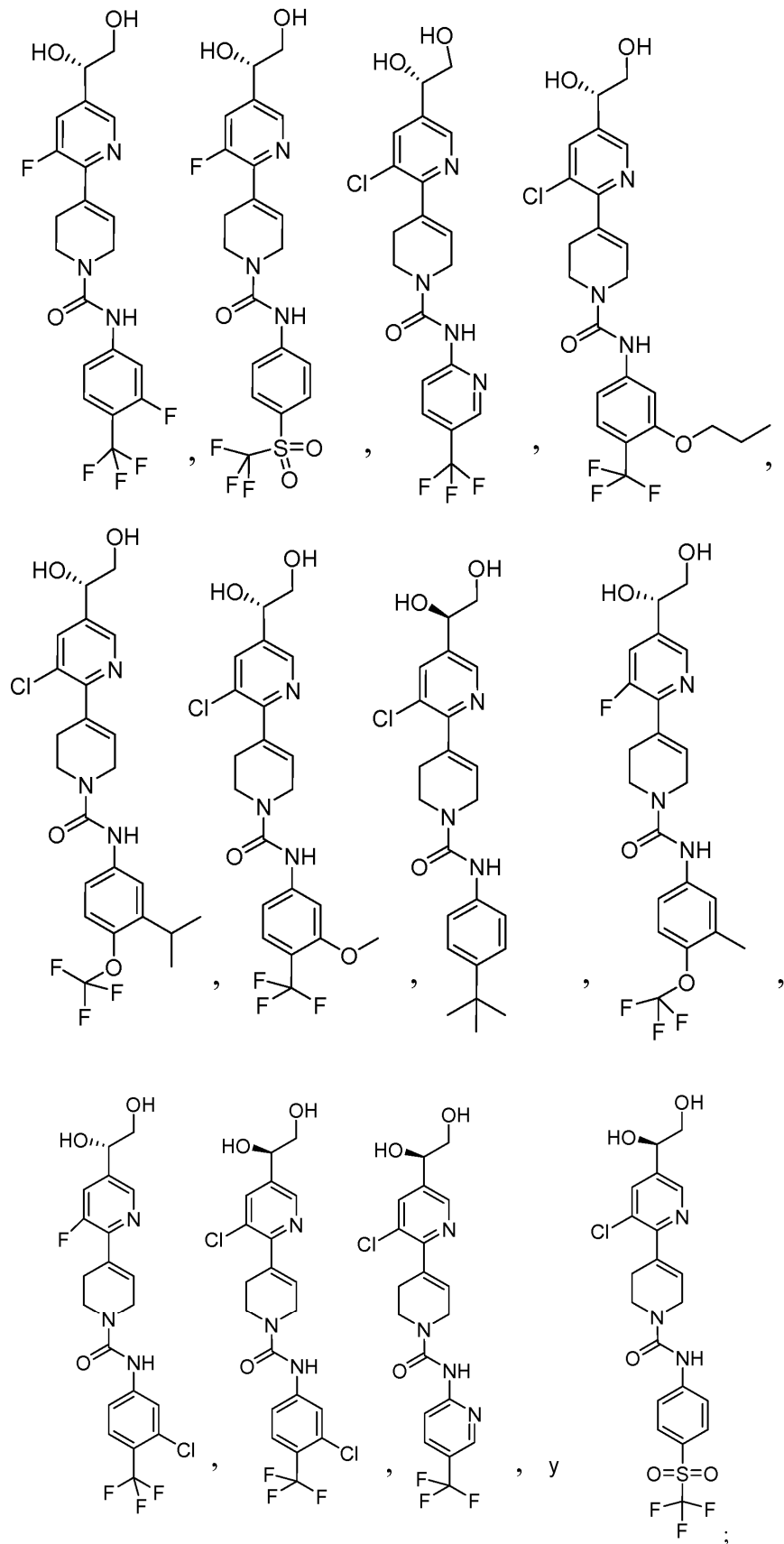
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



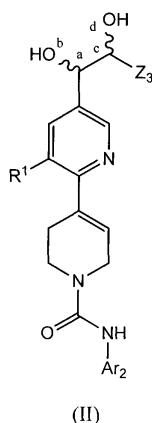
20





y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (II):

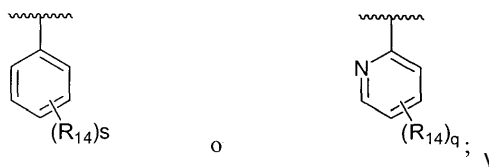


para uso en el tratamiento de dolor asociado a una lesión por quemadura,
 en donde:

5 R_1 es -H, -halo, -alquilo de C_1 - C_4 , $-C(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, o $-\text{CH}_2(\text{halo})$;

Z_3 es -H o $-\text{CH}_3$;

Ar_2 es:



10 cada R_{14} es independientemente -alquilo de C_1 - C_6 , $-C(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, -halo, $-\text{OC}(\text{halo})_3$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SO}_2\text{C}(\text{halo})_3$;

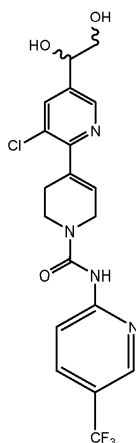
q es el número entero 1 o 2;

s es el número entero 1 o 2;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

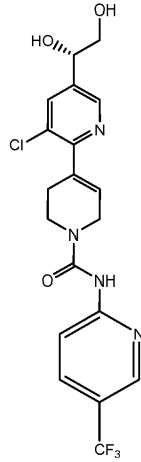
15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto para uso según la reivindicación 6 que tiene la siguiente fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto para uso según la reivindicación 6, que tiene la siguiente fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. El compuesto para uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el % de ee del compuesto es por lo menos alrededor de 90%.
10. El compuesto para uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el % de ee del compuesto es por lo menos alrededor de 93%.
- 10 11. El compuesto para uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la lesión por quemaduras proviene de exposición térmica, de exposición a radiación, de contacto con un agente químico, o de fricción.
- 15 12. Una composición para uso en el tratamiento de dolor asociado a lesión por quemaduras que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.