

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 905**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010** **E 17174959 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 3241553**

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

30 Prioridad:

13.02.2009 US 152494 P

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

03.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GIL, DANIEL W.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

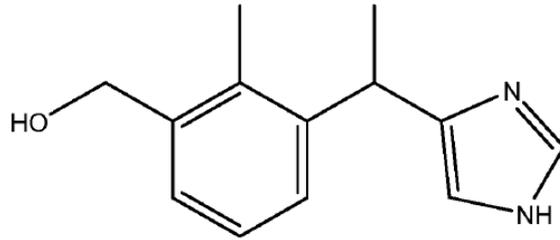
ES 2 733 905 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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

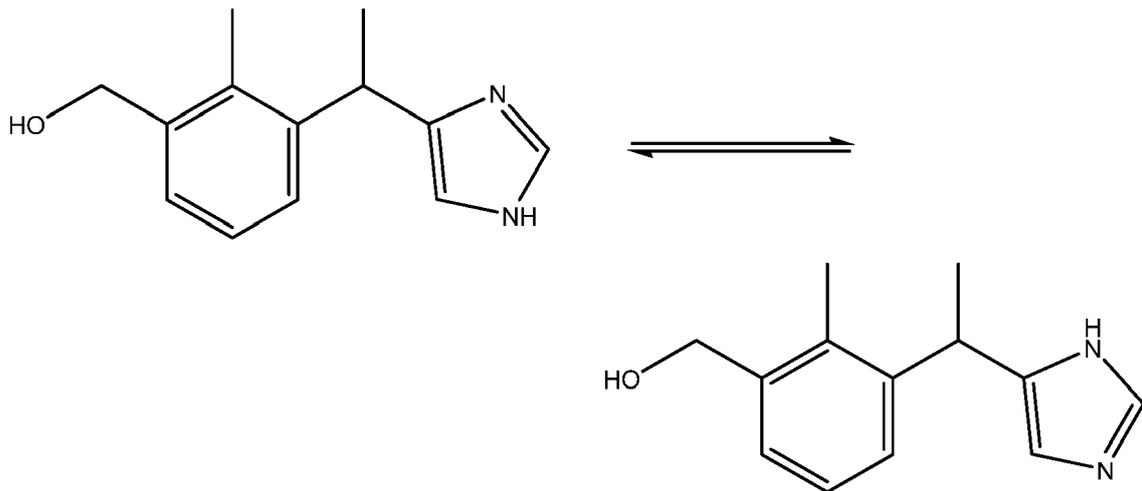


Compuesto I

10 para su uso en el tratamiento del dolor (i) asociado con dolor visceral funcional y (ii) asociado con inflamación gastrointestinal crónica.

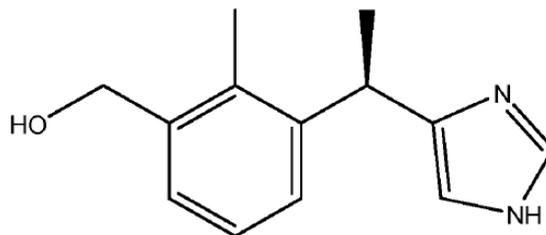
La estructura representada anteriormente incluye las siguientes formas tautoméricas:

15

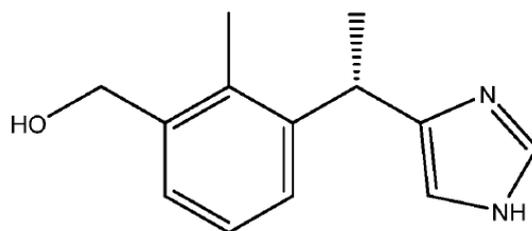


El compuesto I es (3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil)metanol. Se produce como dos enantiómeros:

20

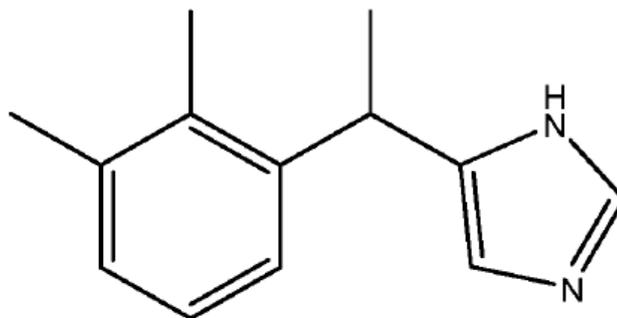


Compuesto II



Compuesto III

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



10

Compuesto IV

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

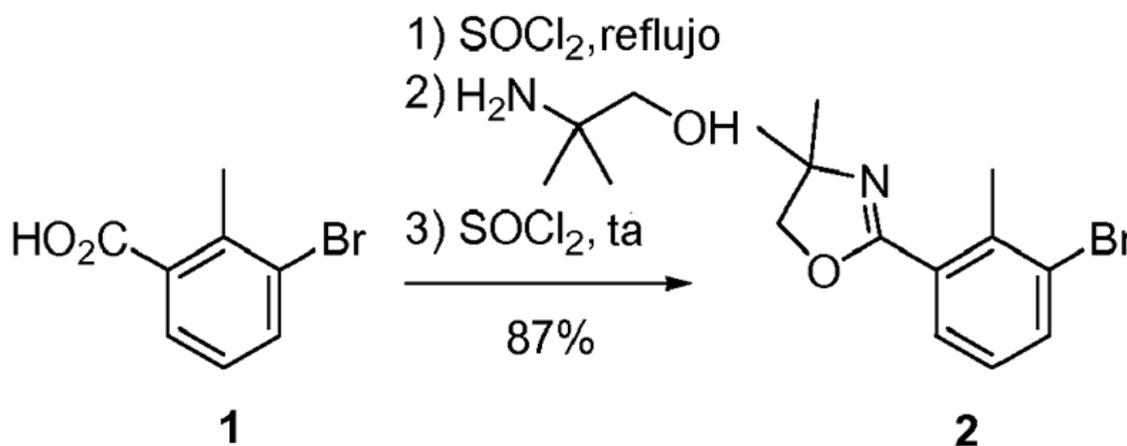
20 Se conocen metabolitos de medetomidina y dexmedetomidina, y se describen en I. Stoilov, *et al.*, Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups, J. Heterocyclic Chem. 30:6, 1645-51 (1993); P.V. Kavanagh *et al.*, Synthesis of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

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

Síntesis

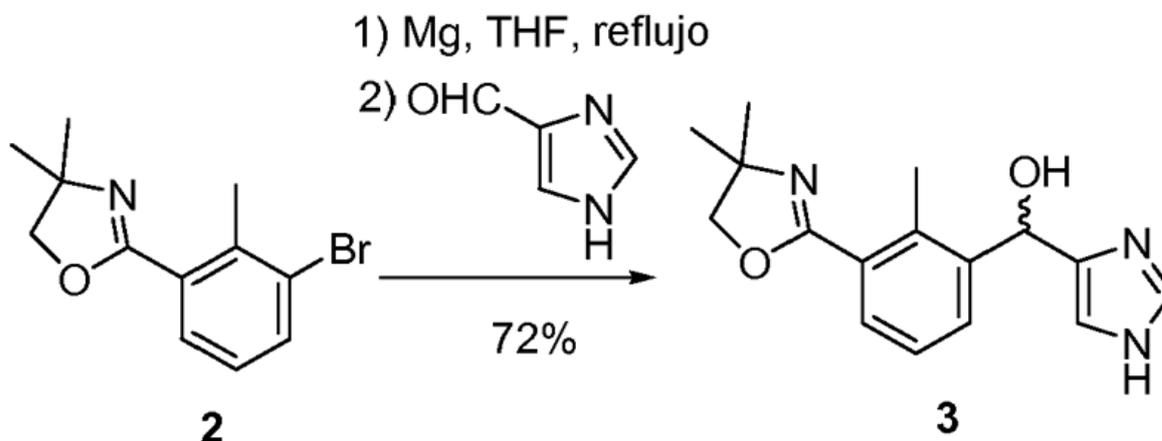
30

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse tal como sigue.

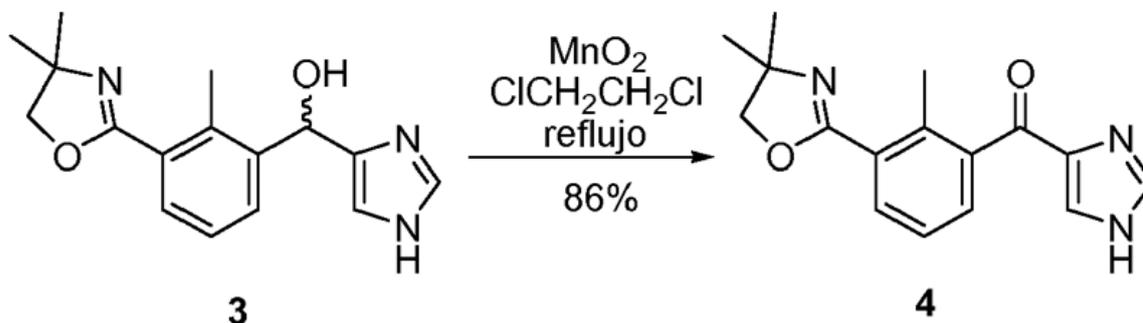


35 Procedimiento: a un matraz de una boca de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se le añadió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico 1 (200 g, 0,93 moles) y cloruro de tionilo (202 ml, 2,79 moles). Se conectó el reactor a un lavador químico de disolución de NaOH acuosa (la cantidad de NaOH no se enumeró anteriormente) y se calentó hasta 76°C durante 90 min. En ese momento, todo el sólido se había disuelto. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se enfrió el lote hasta temperatura ambiental y se concentró a presión

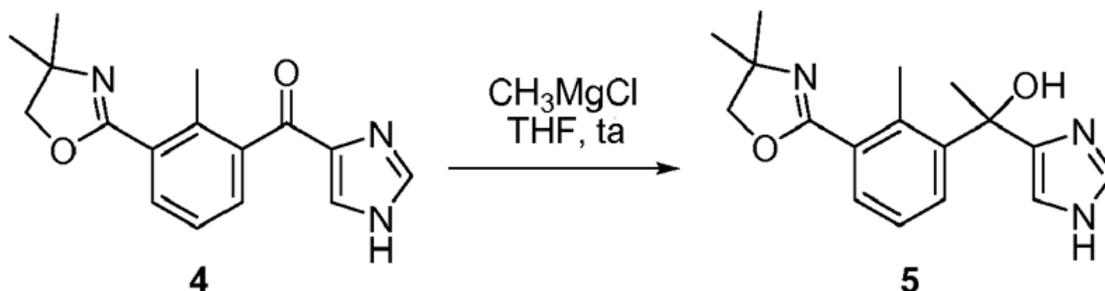
reducida para dar cloruro de 3-bromo-2-metilbenzoílo como un aceite de color marrón claro. Se disolvió este material en CH₂Cl₂ anhidro (350 ml) y se transfirió a un embudo de adición. Se añadió gota a gota esta disolución a una disolución de 2-amino-2-metil-1-propanol (182,4 g, 2,05 moles) en CH₂Cl₂ anhidro (1,0 l) a lo largo de 45 min. Durante la adición, se mantuvo la temperatura interna entre 10°C y 20°C mediante enfriamiento con un baño de hielo-agua. Se enjuagó el embudo de adición con CH₂Cl₂ anhidro (50 ml). Se agitó el lote a temperatura ambiental durante 3 h. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se separaron por filtración las sales y se enjuagó la torta de filtro con CH₂Cl₂ (1 l). Se lavó el filtrado con NaHCO₃ ac. sat. (500 ml, preparado a partir de 200 g de NaHCO₃ y 1,6 l de agua del grifo) y salmuera (500 ml, preparada a partir de 750 g de NaCl y 1,5 l de agua del grifo). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ (400 g) y se filtró. La transferencia del material y el enjuague de la torta de filtro se completaron con CH₂Cl₂ (1 l). Se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió lentamente cloruro de tionilo (302 ml, 4,16 moles). Se produjo una reacción exotérmica. Se conectó el reactor a un lavador químico de disolución de NaOH acuosa (la cantidad de NaOH no se enumeró anteriormente) y se agitó el lote durante 2 h tras la finalización de la adición. El análisis de CG indicó que la reacción era completa. Se retiró el cloruro de tionilo a presión reducida. Se enfrió el residuo con un baño de hielo-agua. Se añadió lentamente MeOH (100 ml) (muy exotérmico), seguido por disolución de NaOH al 20% en peso (600 ml, preparada a partir de 200 g de NaOH y 0,8 l de agua del grifo). Se determinó que el pH de la mezcla de reacción era de 14. Se añadió agua del grifo (1 l), y se agitó el lote hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos. Se extrajo la mezcla con MTBE (800 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ (322 g), y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante paso a través de un tapón de gel de sílice (1 kg de gel de sílice en un embudo de filtro de 3 l cargado con 2 l de hexano) eluido con el 15% de EtOAc/hexano (7,5 l). Los primeros 5,5 l de eluyente contenían el compuesto 2. La concentración a presión reducida proporcionó 217 g (87%) de compuesto 2 como un aceite naranja. La HPLC indicó que su pureza era del 96,5%. CLEM (*m/z*) 268,14 (M⁺+1, ⁷⁹Br), 270,03 (M⁺+1, ⁸¹Br). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (6H, s), 2,61 (3H, s), 4,09 (2H, s), 7,06 (1H, dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 20,9, 28,5 (2C), 68,2, 79,0, 126,7, 126,8, 129,0, 130,3, 134,7, 137,9, 162,3.



Procedimiento: se equipó un matraz de cuatro bocas de 3 l con una barra de agitación magnética, un termopar, un embudo de adición y un condensador de reflujo con una entrada de N₂. En el mismo se cargaron virutas de Mg (4,76 g, 0,196 moles) y THF anhidro (20 ml). A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0,5 ml) y se realizó una agitación vigorosa durante unos pocos minutos. La activación del Mg se hizo evidente (burbujeo, ennegrecimiento). Se calentó el lote hasta 55°C, y se añadió una disolución de compuesto 2 (50 g, 0,186 moles) en THF anhidro (480 ml) a lo largo de 10 min. Se inició una reacción exotérmica y persistió durante 10 min. La mayor parte del Mg se había disuelto en ese momento y la mezcla se había convertido en una suspensión verdosa. Se continuó el calentamiento a reflujo durante 30 min. Se añadió toda de una vez una disolución de 4(5)-imidazolcarboxaldehído (8,94 g, 0,093 moles) disuelto en THF anhidro (250 ml); se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, se enfrió la mezcla con baño de hielo-agua. Se añadió NH₄Cl ac. saturado (500 ml, preparado a partir de 600 g de NH₄Cl y 1,65 l de agua del grifo), manteniendo la temperatura interna por debajo de 24°C. Tras completarse la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 40 min. Se separaron las fases; se lavó la fase orgánica con NH₄Cl ac. saturado (250 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro (10 g) y se filtró y se concentró a presión reducida. Se agitó el sólido oleoso resultante (75,1 g) con el 10% de EtOAc-hexano (300 ml) durante 1 h. Se extrajo la fase acuosa retenida con EtOAc (500 ml), y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ (5 g), se filtró y se concentró a presión reducida. Se agitaron sólidos residuales del segundo extracto (3,3 g) con el 10% de EtOAc-hexano (100 ml) durante 1 h. Se filtraron ambos lotes de material agitado y se combinaron, luego se enjuagaron con el 10% de EtOAc-hexano (100 ml). Se secó el sólido combinado a alto vacío para dar 19,1 g (el 72% basándose en 4(5)-imidazolcarboxaldehído) de un polvo blanquecino. El análisis de HPLC indicó que era una mezcla ~4:1 de compuestos 3 y 4. CLEM (*m/z*) 286,14 (M⁺+1). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,38 (6H, s), 2,33 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,05 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,30 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, d, *J* = 7,6 Hz). ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 16,2, 28,6 (2C), 67,8, 68,7, 80,5, 118,7, 126,8, 129,7, 130,0, 130,2, 136,1, 136,8, 141,4, 144,0, 166,6.



5 Procedimiento: se equipó un matraz de tres bocas de 5 l con una barra de agitación, un condensador de reflujo con una entrada de N_2 , un termopar y un tapón. En el mismo se cargó el compuesto 3 (81,0 g, 0,28 moles, mezcla ~4:1 con compuesto 4), MnO_2 (243,4 g, 2,80 moles) y 1,2-dicloroetano (2,6 l). Se agitó la mezcla a 75°C durante 1 h. En ese momento, el análisis de HPLC indicó que la reacción era completa. Se detuvo el calentamiento y se enfrió la mezcla hasta 60°C . Se filtró el lote a través de un lecho de Celite (500 g, compactado con 1 l de 1,2-dicloroetano), y se enjuagó la torta de filtro con THF (6 l). Se concentraron el filtrado y el lavado hasta un volumen pequeño (~350 ml), y se añadió hexano (3 l) en una corriente fina con agitación. Tras agitar durante 15 min, se recogieron los sólidos, se enjuagó la torta de filtro con hexano (200 ml), luego se secó a presión reducida a 60°C durante 6 h. Se obtuvieron por tanto 68,0 g (86%) de compuesto 4 como un polvo. El análisis de ^1H -RMN indicó la presencia de ~5% en moles de THF. CLEM (m/z) 284,26 (M^++1). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,39 (6H, s), 2,41 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,37 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,93 (1H, s). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 17,8, 28,6 (2C), 68,9, 80,6, 126,7, 130,9, 131,2, 132,5 (2C), 136,9, 138,6, 140,6, 142,0, 165,6, 190,5.

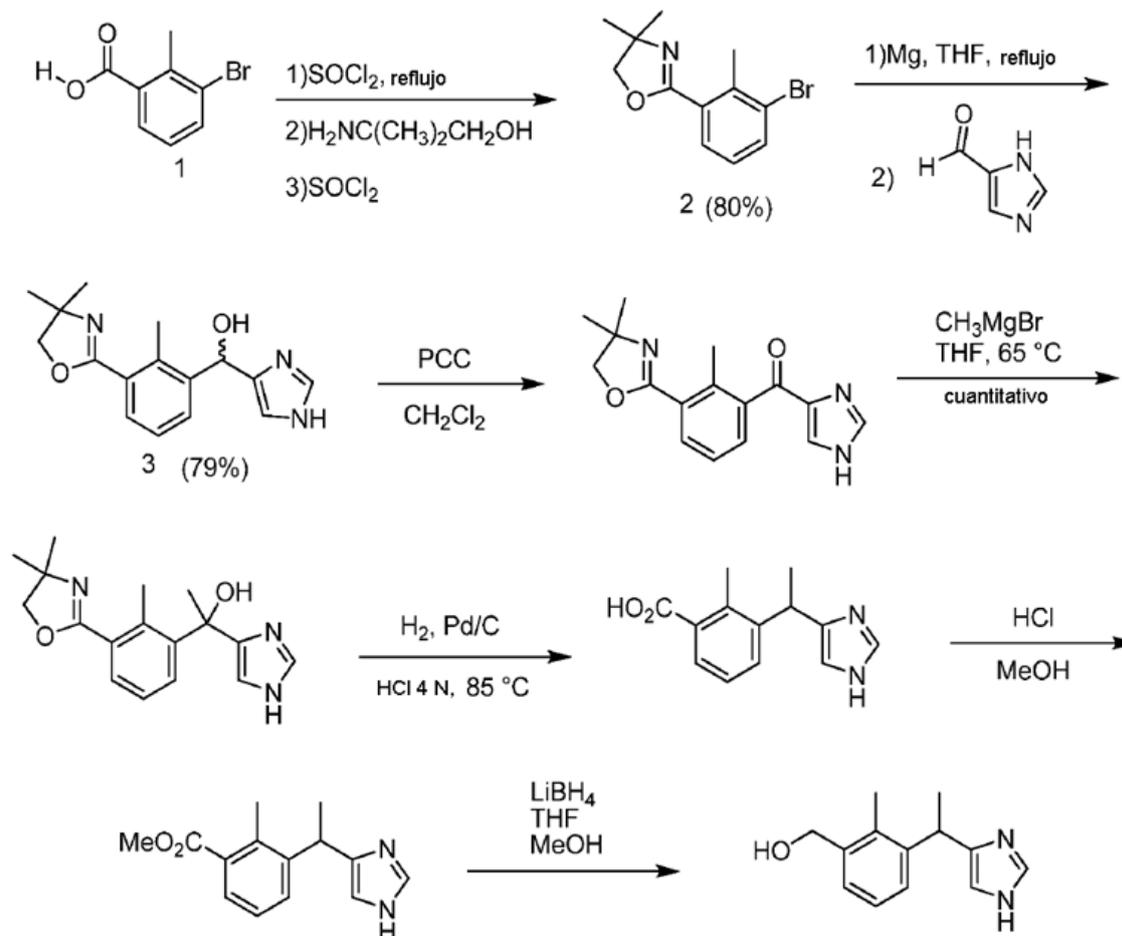


20 Procedimiento: se cargó un matraz de tres bocas de 5 l equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo, una entrada de N_2 y un embudo de adición con compuesto 4 (139,0 g, 0,49 moles) y THF (3,2 l). A la disolución agitada se le añadió MeMgCl (al 22% en peso en THF, 542,0 g), manteniendo la temperatura interna por debajo de 40°C . Cuando se completó la adición, se calentó el lote a 65°C durante 3 h y finalmente se volvió marrón oscuro. En ese momento, el análisis de CCF mostró que la reacción era completa. Se enfrió el lote con un baño de hielo-agua hasta 10°C . Se extinguió la reacción mediante la adición gota a gota de NH_4Cl ac. saturado (1,0 l, preparado a partir de 835 g de NH_4Cl y 2,5 l de agua del grifo) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C . Tras completarse esta adición, se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una mezcla 1:2 de agua del grifo (500 ml) y salmuera (1000 ml, preparada a partir de 1 kg de NaCl y 2 l de agua del grifo), y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera (300 ml, como anteriormente), se separó y se secó sobre MgSO_4 (100 g). Tras la filtración, se concentró a presión reducida. Se secó el residuo a alto vacío para dar 162,8 g de compuesto 5 como una espuma marrón. El análisis de ^1H -RMN indicó que el material se contaminó con algo de EtOAc y THF pero era lo suficientemente puro como para continuar con la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (m/z) 300,22 (M^++1). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,36 (6H, s), 1,92 (3H, s), 2,16 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,26 (1H, dd, $J = 8,0, 7,2$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 18,3, 28,6 (2C), 29,8, 68,6, 73,4, 80,5, 118,3, 126,4, 129,6, 129,8, 131,9, 136,2, 137,0, 145,1, 147,2, 167,1.

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

5

La síntesis puede resumirse tal como sigue:



10

Métodos de uso

Los compuestos de la divulgación son para su uso en métodos para tratar el dolor (i) asociado con dolor visceral funcional y (ii) asociado con inflamación gastrointestinal crónica. "Tratar", tal como se usa en el presente documento, significa tratar médicamente. Incluye administrar un compuesto de la divulgación para prevenir el dolor así como para aliviar su gravedad.

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

Según la invención, los compuestos de la divulgación pueden usarse para tratar el dolor crónico tal como se define en las reivindicaciones. El dolor crónico incluye dolor visceral.

V. Dolor visceral

Según la invención, los compuestos de la divulgación se usan para tratar dolor crónico asociado con cualquiera de los siguientes estados de dolor visceral. El dolor visceral proviene de las vísceras del cuerpo, o los órganos. Los ejemplos de dolor visceral incluyen los siguientes: dolor visceral funcional, tal como dolor asociado con síndrome del intestino irritable funcional, dolor abdominal funcional, estreñimiento funcional, dispepsia funcional, enfermedad por

reflujo gastroesofágico funcional y dolor torácico no cardiaco; dolor asociado con inflamación gastrointestinal crónica, tal como gastritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis y gastroenteritis; dolor asociado con cistitis intersticial, infecciones de las vías urinarias, pancreatitis y hernia.

5 Formulación y administración

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

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

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

“Excipientes farmacéuticamente aceptables” se refiere a los componentes que comprenden el vehículo en el que los compuestos de la divulgación se administran. Los excipientes son habitualmente inertes. Su selección depende de cómo el fármaco va a administrarse. Los compuestos de la divulgación pueden confeccionarse como un polvo, una píldora, un comprimido o similar, o como una disolución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

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

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

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

Los fármacos que alivian el dolor más eficaces son también los más fuertemente sedantes. Según la invención, los

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

Tabla 1

Escala de somnolencia de Stanford

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

En una realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 1 en la escala de somnolencia de Stanford. En otra realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 2 en la escala de somnolencia de Stanford. En otra realización, el compuesto I (o uno o ambos de sus enantiómeros) se administra a un paciente para tratar el dolor crónico a una dosis que da como resultado una puntuación de somnolencia de no más de 3 en la escala de somnolencia de Stanford.

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

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

Ejemplos

Ejemplo 1

Analgesia frente a sedación

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

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

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

Tal como se muestra en las figuras 1 y 2, el compuesto I administrado a una dosis de 1 mg/kg era mínimamente sedante y a una dosis de 3 mg/kg era altamente sedante. Ésta era 10 veces mayor que la dosis (0,3 mg/kg) que produjo una reducción en la hipersensibilidad inducida por sulprostona de nuevo hasta niveles de control. Por tanto, el compuesto I reduce el dolor a dosis que no son sedantes.

15 Ejemplo 2

Analgesia frente a sedación

Estudios con el compuesto I y dexmedetomidina muestran que hay un margen de seguridad de >10 veces para la reducción del dolor frente a la sedación con el compuesto I (figura 3) pero que no hay margen para la dexmedetomidina (figura 4). Muestran además que el compuesto I es ventajoso como agente para aliviar el dolor y puede tomarse de manera sistémica sin la necesidad de administración intravenosa.

25 Ejemplo 3

Actividad en un ensayo de FLIPR

Se evaluaron los compuestos de la divulgación en un ensayo de FLIPR con el fin de determinar su especificidad para cinco receptores adrenérgicos alfa. El ensayo de FLIPR mide la liberación de calcio intracelular en respuesta a la activación de receptores. Se cargaron previamente las células con un colorante sensible al calcio que emite fluorescencia en respuesta al calcio. Receptores que activan la proteína G, Gq, provocan la respuesta. Los receptores adrenérgicos alfa, que normalmente se acoplan a Gi, desencadenan un aumento en el calcio intracelular cuando se expresan conjuntamente con una proteína Gq híbrida que contiene un dominio de reconocimiento de receptor Gi, designada Gq/i5 (Conklin *et al.*, Nature 363:274-6 (1993)) o con la proteína G promiscua G_{a16}.

Se realizó el ensayo esencialmente tal como sigue. Se sembraron en placa células HEK 293 que expresan de manera estable un receptor alfa-2 y o bien la proteína G quimérica Gqi5 o bien la proteína G promiscua G16 en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a 20.000-25.000 células por pocillo y se hicieron crecer durante la noche en DMEM complementado con FBS al 10%. Se lavaron las células dos veces con tampón HBSS/HEPES (1X solución salina tamponada con Hank, HEPES 20 mM, pH 7,4) antes de la adición de Fluo-4-AM (Fluo-4-AM 4 μM, ácido plurónico al 0,04% en tampón HBSS/HEPES), un colorante sensible al calcio. Se cargaron las células con colorante durante 60 minutos a 37°C, luego se lavaron 4 veces con tampón HBSS/HEPES. Se inició la reacción mediante la adición de las diluciones apropiadas de compuestos (concentración final de entre 0,64 nM-10.000 nM) y se capturó la señal de calcio transitoria. Se determinó la altura del pico de la curva de calcio y se utilizó para el cálculo de CE₅₀ y eficacia usando ActivityBase.

La tabla 2, a continuación, muestra la actividad agonista y antagonista en los receptores adrenérgicos alfa-1A, alfa-1B, alfa-2A, alfa-2B y alfa-2C. Los datos en la primera línea en cada columna muestran el agonismo; el primer número es la CE₅₀, con la eficacia relativa en comparación con norepinefrina entre paréntesis. Los datos en la segunda línea, cuando están presentes, muestran el antagonismo; el primer número es la CI₅₀, con el tanto por ciento de antagonismo entre paréntesis. Tal como se muestra en la tabla 2, el enantiómero (*R*) del compuesto I es un agonista de alfa-2A y alfa-2B, y un antagonista de alfa-2A. El enantiómero (*S*) es un panagonista de alfa-2 que tiene algo de actividad antagonista de alfa-1A. El racemato (compuesto I) es un panagonista de alfa-2 que tiene algo de actividad agonista de alfa-1A.

55

60

65

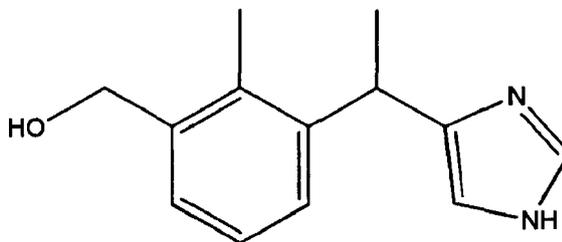
Tabla 2Actividad en un ensayo de FLIPR

5

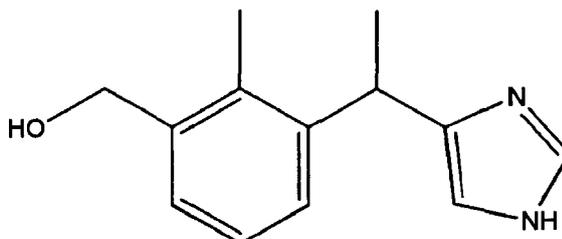
Compuesto	α -1A	α -1B	α -2A	α -2B	α -2C
Compuesto I	1632 (0,69)	>10000 >8300	53,7 (0,75)	5,5 (0,94)	15,7 (0,98)
Compuesto II	>10000 nd (39%)	>10000 >8300	>10000 144 (96%)	52,8 (0,68)	171 (0,64)
Compuesto III	445 (0,76)	>8300	72 (0,9)	3 (0,93)	8 (1)

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el dolor asociado con dolor visceral funcional, en la que dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento dicha composición farmacéutica, y en la que dicha composición farmacéutica comprende un compuesto representado por



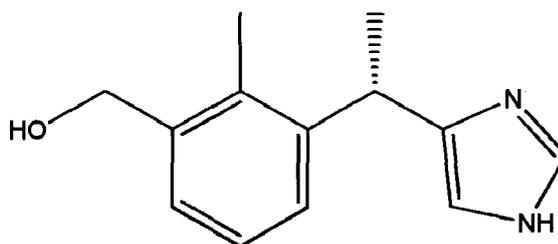
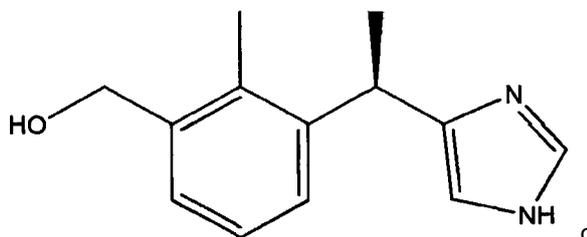
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor visceral funcional está asociado con síndrome del intestino irritable funcional.
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor visceral funcional está asociado con dolor abdominal funcional.
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor visceral funcional está asociado con estreñimiento funcional.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor visceral funcional está asociado con dispepsia funcional.
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el dolor visceral funcional está asociado con enfermedad por reflujo gastroesofágico funcional.
7. Composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el dolor asociado con inflamación gastrointestinal crónica, en la que dicho método comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento dicha composición farmacéutica, y en la que dicha composición farmacéutica comprende un compuesto representado por



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con gastritis.
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con enfermedad inflamatoria del intestino.
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con enfermedad de Crohn.
11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con colitis ulcerosa.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con diverticulitis.

13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el dolor está asociado con gastroenteritis.

5 14. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende un compuesto representado por



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que administrar la composición farmacéutica no seda al paciente.