



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 054**

51 Int. Cl.:
C07D 213/80 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
C07C 323/32 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02782143 .8**
96 Fecha de presentación : **09.10.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1436264**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Derivados de arilsulfanilo y heteroarilsulfanilo para el tratamiento del dolor.**

30 Prioridad: **18.10.2001 US 346844 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Burk, Robert, M. y**
Beauchemin, Sophie

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 318 054 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de arilsulfanilo y heteroarilsulfanilo para el tratamiento del dolor.

1. Antecedentes de la invención

Esta solicitud está basada en la solicitud provisional estadounidense N° 60/346.844, presentada el 18 de octubre de 2001 y titulada ARYLSULFANYL AND HETEROARYLSULFANYL DERIVATIVES FOR TREATING PAIN, y que se incorpora aquí por referencia, y reivindica el beneficio de la misma.

2. Campo de la invención

Esta invención versa acerca de compuestos aromáticos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que posee propiedades farmacológicas útiles. Más particularmente, los compuestos de la invención son antagonista de los efectos potenciadores del dolor de las prostaglandinas de tipo E. La invención también versa acerca de procesos para la fabricación de los compuestos aromáticos y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; acerca de las composiciones novedosas que los contienen; y acerca del uso de los compuestos en el alivio del dolor.

3. Descripción de la técnica afín

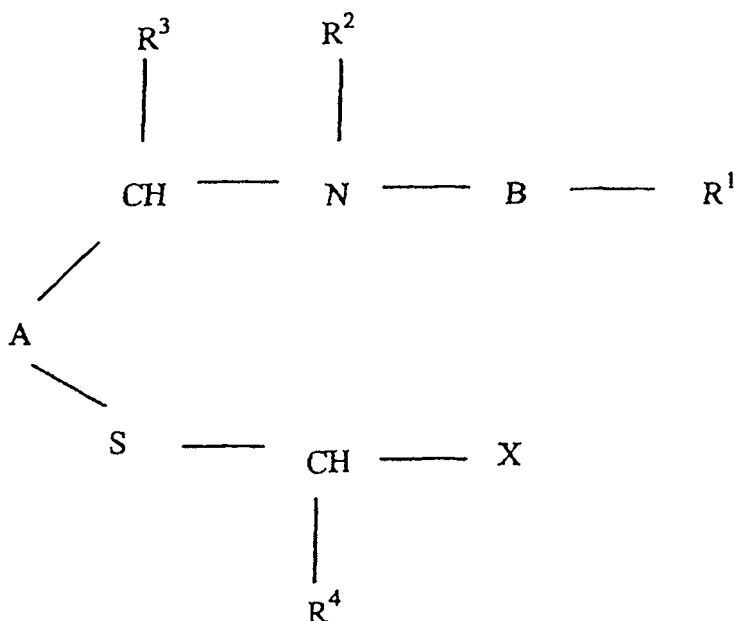
Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del dolor, como el dolor asociado con afecciones de las articulaciones (como la artritis reumatoide y la osteoartritis), el dolor posoperatorio, el dolor posparto, el dolor asociado con afecciones dentales (como la caries dental y la gingivitis), el dolor asociado con las quemaduras (incluida las quemaduras solares), el tratamiento de trastornos óseos (como la osteoporosis, la hipercalcemia maligna y la enfermedad de Paget), el dolor asociado con lesiones y esguinces deportivos y todas las demás afecciones dolorosas en las que desempeñen un papel patofisiológico, en todo o en parte, las prostaglandinas de tipo E.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) y los opiáceos son las principales clases de fármacos en el alivio del dolor. Sin embargo, ambos poseen efectos secundarios indeseables. Se sabe que los NSAIDS causan irritación gastrointestinal y es sabido que los opiáceos son adictivos.

Los compuestos aromáticos que antagonizan los efectos potenciadores del dolor de las prostaglandinas de tipo E se desvelan en las Patentes estadounidenses 5.811.459; 5.834.458 y 5.843.942. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos que alivien el dolor sin efectos secundarios.

Breve resumen de la invención

Ahora hemos hallado una clase de compuestos estructuralmente diferentes de los NSAIDS y los opiáceos, y útiles en el alivio del dolor. Los compuestos de la invención pueden también poseer propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y antidiarreicas, y pueden ser efectivos en otras afecciones en los que desempeña un papel patofisiológico, en todo o en parte, la prostaglandina E₂ (PGE₂).



ES 2 318 054 T3

Según la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I;

en la que:

5 A es un fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituidos;

B es un fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazol, pirazol, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, piridona, pirimidona, pirazinona o piridazinona opcionalmente sustituidos;

10 X es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o fenilo opcionalmente sustituidos.

R¹ es CO₂H, CO₂R, COSO₂NR₂, tetrazolilo, P(O) o (OR)₂ o SONH₂

15 R² es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alquilarilo C₁₋₃

R³ es H o alquilo C₁₋₅

20 R⁴ es H o alquilo C₁₋₅

Cualquiera de los anteriores grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo puede ser opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes particulares para los átomos de carbono en anillo en A y X incluyen halo, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, ciano, alcoxi C₁₋₆, -S(O)_p alquilo C₁₋₆ (en que p es 0, 1 o 2), alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, halo, nitro o ciano), -S(O)_p CF₃ (en que p es 0, 1 o 2), carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquenilamino C₂₋₄, N-alquenilo C₂₋₄-N-alquilamino C₁₋₄, di-alquenilamino C₂₋₄, -S(O)_p alquenilo C₂₋₆ (en que p es 0, 1 o 2), alquenilcarbamoilo C₂₋₄, N-alquenilo C₂₋₄-N-alquilamino, di-alquenilcarbamoilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇ alquenilo C₂₋₃, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇ alquilo C₁₋₃, cicloalquenil C₅₋₇ alquenilo C₂₋₃, cicloalquenil C₅₋₇ alquinilo C₂₋₃, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, alcanoilamino C₁₋₄, alcanoil(N-alquilo C₃₋₄)amino C₁₋₄, alcanosulfonamido C₁₋₄, bencenosulfonamido, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcanoxiloxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₆, formil alquilo C₁₋₄, trifluoro alquilsulfonilo C₁₋₃, hidroximino alquilo C₁₋₆, alcoxiiimino C₁₋₄ alquilo C₁₋₆ alquilcarbamoilamino C₁₋₆, oxazoli, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridazinilo.

Donde un átomo de nitrógeno en anillo en A puede sustituirse sin cuaternizarse, es insustituido o sustituido por alquilo C₁₋₄.

Los sustituyentes particulares para los átomos de carbono en anillo en B incluyen halo, amina, aquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, -S(O)_p alquilo C₁₋₆ (en que p es 0, 1 o 2), carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)carbamoilo.

Donde un átomo de nitrógeno en anillo en B puede sustituirse sin cuaternizarse, es insustituido o sustituido por alquilo C₁₋₄.

Preferiblemente, A es fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo o tiadiazolilo.

Más preferiblemente, A es fenilo, naftilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo o pirimidilo.

Lo más preferible es que A sea fenilo o tienilo.

En particular, A es fenilo.

Preferiblemente, B es piridilo, fenilo, tiazolilo, tienilo, piridazinilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, pirimidilo u oxazolilo.

Más preferiblemente, B es piridilo, fenilo, tiazolilo, tienilo, piridazinilo u oxazolilo.

Aún más preferiblemente, B es piridilo, fenilo, tienilo, piridazinilo o tiazolilo.

Aún más preferiblemente, B es fenilo, piridilo o piridazinilo.

Lo más preferible es que B sea piridilo.

Preferiblemente, X es piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo o fenilo.

Lo más preferible es que X sea fenilo.

Preferiblemente, R¹ se selecciona de entre el grupo constituido por CO₂H y CO₂R, por ejemplo CO₂H.

5 Preferiblemente, R² se selecciona de entre el grupo constituido por H y alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₁₋₆.

Preferiblemente, R³ es H.

Preferiblemente, R⁴ es H.

10

Breve descripción de la figura del dibujo

15 La Figura es un esquema de la síntesis química del ácido nicotínico 6-[(2-bencilsulfanilbenzil)etil amino], un compuesto preferido de la presente invención. En la Figura, los números corresponden a la numeración de los Ejemplos.

Descripción detallada de la invención

20 Debe entenderse que, en la medida en que ciertos de los compuestos de la fórmula (I) definida más arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas, en virtud del hecho de que los compuestos de la fórmula (I) contienen un átomo de carbono asimétrico, la invención incluye en su definición de ingrediente activo cualquier forma ópticamente activa o racémica semejante que posea propiedades analgésicas. La síntesis de la forma ópticamente activa puede efectuarse mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo
25 mediante síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. De modo similar, las propiedades analgésicas pueden evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio a las que nos referimos en lo sucesivo en este documento.

30 Como se ha indicado anteriormente en este documento, los compuestos de la fórmula (I) son antagonistas de los efectos potenciadores del dolor de las prostaglandinas de tipo E y de valor en el alivio del dolor que, por ejemplo, acompaña a afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Ciertas propiedades de los compuestos pueden ser demostradas usando los métodos de prueba expuestos a continuación:

35 (a) una prueba *in vitro* en un íleon de cobaya que evalúa las propiedades inhibitoras de un compuesto de prueba contra las contracciones del íleon inducidas por PGE₂; el íleon fue sumergido en una solución oxigenada de Krebs con contenido de indometacina (4 µ/ml) y atropina (1 µM) y que era mantenida a 37°C; el íleon estaba sometido a una tensión de 1 g; se obtuvo una curva de control de respuesta a la dosis para la contracción del íleon inducida por PGE₂; se añadió compuesto de ensayo (disuelto en dimetilsulfóxido) a la solución de Krebs, y se obtuvo una curva de respuesta a la dosis para la contracción del íleon inducida por PGE₂ en
40 presencia del compuesto de ensayo; se calculó el valor pA₂ para el compuesto de ensayo;

(b) una prueba *in vitro* en ratones que evalúa las propiedades inhibitoras de un compuesto de prueba contra la respuesta constrictiva abdominal inducida por la administración intraperitoneal de un agente nocivo como el ácido acético diluido o la fenilbenzoquinona (en lo sucesivo PBQ) usando el procedimiento desvelado en la Solicitud Europea de Patente N° 0218077.
45

50 Los receptores de prostaglandina, y en particular los receptores de PGE₂, han sido caracterizados provisionalmente por Kennedy *et al.* (Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research, 1982, 11, 327). El SC-19220, conocido antagonista de la PGE₂, bloquea el efecto de la PGE₂ en algunos tejidos, como el íleon de cobaya o el fondo gástrico canino, pero no en otros tejidos como la tráquea de gato o el íleon de polluelo. De los tejidos que poseían efectos mediados sensibles al SC-19220 se dijo que poseían receptores EP₁. Basados en este compuesto de la presente invención, los que poseen actividad en la Prueba (a) son antagonistas EP₁.

55 Según una característica adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica constituida por un compuesto de la fórmula (I) o un éster del mismo hidrolizable *in vivo*, o una amida del mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 La composición puede estar en una forma adecuada para un uso oral, suspensión o emulsión; para un uso tópico, por ejemplo una crema, una pomada, un gel, un aerosol o una solución o suspensión acuosa o aceitosa; para un uso nasal, por ejemplo un rapé, un nebulizador nasal o gotas nasales; para un uso vaginal o rectal, por ejemplo un supositorio o un aerosol rectal; para su administración mediante inhalación, por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido; para un uso sublingual o bucal, por ejemplo una tableta o una cápsula; o para un uso parenteral (incluidos el intravenoso, el subcutáneo, el intramuscular, el intravascular o la infusión), por ejemplo una solución o suspensión estéril acuosa o aceitosa. En general, las composiciones anteriores pueden ser preparadas de
65 manera convencional usando excipientes convencionales.

La cantidad de ingrediente activo (es decir, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se combina con uno o más excipientes para producir una posología de una sola dosis variará ne-

cesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía de administración concreta. Por ejemplo, una formulación concebida para la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g del agente activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar entre aproximadamente el 5 y el 98 por ciento en peso de la composición total.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o un éster del mismo hidrolizable *in vivo*, o una amida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo animal (incluido el humano) para su terapia.

También se describe un procedimiento para el alivio del dolor en el cuerpo animal (incluido el humano) necesitado de tal tratamiento que consiste en la administración a dicho cuerpo una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o un éster del mismo hidrolizable *in vivo*, o una amida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Como se ha mencionado anteriormente, un compuesto de la fórmula (I) es útil en el tratamiento del dolor que, por ejemplo, acompaña a afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Al usar un compuesto de la fórmula I con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg a 75 mg por kilo de peso corporal, dados, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplea una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg a 30 mg por kilo de peso corporal. De modo similar, para la administración por inhalación se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg a 25 mg por kilo de peso corporal.

En virtud de su capacidad para aliviar el dolor, los compuestos de la fórmula I son de valor en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que se tratan en la actualidad con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) inhibidor de la ciclooxigenasa, como la indometacina, el ketorolac, el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno, el sulindac, el tolmetin y el piroxicam. La coadministración de un compuesto de la fórmula I con un NSAID puede resultar en una reducción de la cantidad de este último agente necesaria para producir un efecto terapéutico. Con ello se reduce la probabilidad de los efectos secundarios adversos consecuencia del NSAID, como los efectos gastrointestinales.

Los compuestos de la invención pueden usarse también con otros agentes antiinflamatorios, como un inhibidor de la enzima 5-lipooxigenasa (como los descritos en las Solicitudes de Patente Europea N^{os} 0351194, 0375368, 0375404, 0375452, 037547, 0381375, 0385662, 0385663, 0385679, 0385680).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse también en el tratamiento de afecciones como la artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos como el oro, el metotrexato, los esteroides y la penicilamina, y en afecciones como la osteoartritis en combinación con los esteroides.

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en enfermedades degenerativas, por ejemplo la osteoartritis, con agentes condroprotectores, antidegradantes y/o reparadores, como la diacereína, las formulaciones con ácido hialurónico, como el Hyalán, el Rumalón y el Arterparón, y las sales de glucosamina, como el Anril.

Las composiciones de la invención pueden, además, contener uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales que se sepa que son de valor en el tratamiento del dolor. Así, por ejemplo, puede ser útil que en una composición farmacéutica de la invención también estén presentes un analgésico opiáceo conocido (como el dextropropoxifeno, la dehidrocodeína o la codeína) o un antagonista de otros mediadores del dolor o la inflamación, como la bradiquinina, la taquinina y los péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP), o un agonista del adrenorreceptor alfa₂, un agonista del receptor GABA_b, un bloqueador de los canales del calcio, un bloqueador de los canales del sodio, un antagonista del receptor CCK_b, un antagonista de la neuroquinina o un antagonista y modulador de la acción del glutamato en el receptor NMDA.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también en enfermedades óseas como la osteoporosis con calcitonina y bifosfonatos.

La invención es ilustrada adicionalmente con los siguientes Ejemplos no limitantes, que están resumidos en el esquema de reacción de la Figura 1, en la que los compuestos se identifican con el mismo designante en los Ejemplos que en la Figura 1.

Ejemplo 1

Ácido tiosalicílico (I)

Se compró ácido tiosalicílico de Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, Wisconsin 53233, EE. UU.

ES 2 318 054 T3

Ejemplo 2

Éster bencílico del ácido 2-bencilsulfanil benzoico (2)

5 Se trató una solución de ácido tiosalicílico 1 (2,0 g, 13,0 mmol) en 13 mL de acetona con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (7,8 mL, 52 mmol) y bencilbromuro (6,2 mL, 52 mmol). La reacción se removió a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la acetona. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío para dar un sólido amarillo sin purificación.

Ejemplo 3

Ácido 2-bencilsulfanil benzoico (3)

15 A una suspensión de éster bencílico del ácido 2-bencilsulfanil benzoico 2 (113 mg, 0,34 mmol) se añadieron 1,6 mL de 1N NaOH. Se añadió KOH (1 gránulo) y la reacción continuó durante la noche. Se eliminó la acetona y se añadió una pequeña cantidad de agua. La solución acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3x). Se aciduló la fase acuosa hasta que se alcanzó un pH de 2-3, y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3x), se secó con MgSO₄ y se filtró y concentró para dar un sólido blanco.

Ejemplo 4

(2-bencilsulfanilfenil)metanol (4)

25 A una solución de ácido 2-bencilsulfanil benzoico 3 (50 mg, 0,206 mmol) en THF a 0°C se añadió LiAlH₄ (0,62 mL de una solución de 1,0 mL en THF, 0,62 mmol) y la mezcla se removió a 0°C durante 15 minutos y luego se dejó calentarse a la temperatura ambiente. La solución se removió durante 2 horas. La mezcla se enfrió 0°C y luego se añadió lentamente metanol (MeOH), seguido por HCl (0,5 N) y tetrahidrofurano (THF). La mezcla se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se concentró para eliminar el THF, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 30 mg del producto como un aceite amarillo.

Ejemplo 5

2-(2-bromometilfenilsulfanilmetil)benceno (5)

40 Se enfrió a 4°C una solución de (2-bencilsulfanilfenil)metanol 4 (120 mg, 0,522 mmol) en ET₂O anhidro. Se añadió gota a gota una solución de PB₃ (49 µL, 0,52 mmol) en ET₂O anhidro, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se removió durante una hora. La reacción se filtró con gel de sílice (2,0 g) y se lavó con ET₂O. El producto filtrado se lavó con H₂O saturada en bicarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para dar 95 mg del producto nombrado como un aceite amarillo.

Ejemplo 6

Éster metílico del ácido 6-[(2-bencilsulfanilbencil)etilamino]nicotínico (6)

50 Se añadió una solución de metil-6-etilaminonicotinato en (59 mg, 0,332 mmol) DMF (0,8 mL) a hidruro de sodio (12 mg, 0,293 mL) en DMF (0,8 mL) a 0°C. La reacción se removió durante 1 hora y se añadió una solución de 2-(2-bromometilfenilsulfanilmetil)benceno 5 (81 mg, 0,276 mmol) en 80 µL de DMF. Se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se removió durante 18 horas. La solución se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (7x). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido blanco que fue recrystalizado a partir de EtOAc/hexano. El sólido se purificó con 5% de EtOAc/hexano mediante cromatografía para dar 350 mg (70%) del compuesto nombrado.

Ejemplo 7

Ácido 6-[(2-bencilsulfanilbencil)etilamino]nicotínico (7)

65 A una solución del éster del Ejemplo 6 en THF (0,8 mL) se añadió una solución de KOH (14 mg, 0,255 mmol) en H₂O (0,2 mL). Se removió la mezcla a 50°C, y luego se concentró para eliminar el THF. La fase acuosa se lavó con éter etílico; luego la fase acuosa se aciduló hasta que se alcanzó un pH 3-4. La solución acidulada se extrajo con ET₂O o EtOAc (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para dar un sólido blanco.

Los compuestos de los Ejemplos 6 y 7 representan los compuestos de la presente invención en los que A es fenilo, B es piridilo y X es fenilo. Los otros compuestos de la invención pueden prepararse sustituyendo el reactante o los reactantes apropiados y efectuando las reacciones ilustradas en los Ejemplos 1 a 7 y el Esquema 1 de la Figura del Dibujo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención en los que B es fenilo pueden prepararse mediante el uso de metil-6-etilaminobenzoato en vez del metil-6-etilaminonicotinato del procedimiento del Ejemplo 6. En los compuestos de la invención en los que A es piridilo, el 2-(2-bromometilpiridilsulfanilmetil)benceno puede sustituir al 2-(2-bromometilfenilsulfanilmetil)benceno (5) en el procedimiento del Ejemplo 6. En los compuestos de la presente invención en los que X es tienilo, el 2-(2-bromometilfenilsulfanilmetil)tiofeno puede sustituir al 2-(2-bromometilfenilsulfanilmetil)benceno (5) en el procedimiento del Ejemplo 6.

Ejemplo 8

Alivio del dolor crónico

Un modelo para el dolor crónico (en particular para una neuropatía periférica como la causalgia) conlleva la ligadura quirúrgica de los nervios espinales L5 (y opcionalmente L6) en un lado en animales de experimentación. Las ratas, cuando se recuperan de la cirugía, aumentan de peso y presentan un nivel de actividad similar al de las ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías en el pie, en las que el pie trasero está moderadamente vuelto del revés y con los dedos apiñados. De mayor importancia es que el pie trasero del lado afectado por la cirugía parece volverse sensible al dolor resultante de estímulos mecánicos de bajo umbral, como el que produce una leve sensación de tacto en un humano, dentro de aproximadamente 1 semana después de la cirugía. Esta sensibilidad a toques normalmente no dolorosos se denomina "alodinia táctil" y dura al menos dos meses. La respuesta incluye la elevación del pie trasero afectado para escapar del estímulo, lamer el pie y mantenerlo en el aire muchos segundos. Ninguna de estas respuestas se ve normalmente en el grupo de control.

Las ratas son anestesiadas antes de la cirugía. Se afeita el lecho quirúrgico y se prepara o bien con betadine o con Novocaína. Se hace la incisión bajando desde la vértebra XIII torácica hacia el sacro. El tejido muscular se separa desde la vértebra espinal (lado izquierdo) en los niveles L4-S2. Se localiza la vértebra L6 y se extirpa con cuidado el proceso transversal con una gubia pequeña para dejar al descubierto los nervios espinales L4-L6. Se aíslan los nervios espinales L5 y L6 y se ligan firmemente con hilo de seda 6-0. Se realiza el mismo procedimiento en el lado derecho como control, excepto que no se realiza ligadura alguna de los nervios espinales.

Se confirma una hemostasis completa, y después se suturan las heridas. Se aplica una pequeña cantidad de pomada antibiótica a la zona incisa y la rata se transfiere a la jaula de plástico de recuperación bajo una lámpara térmica regulada. El día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, se administran las drogas del ensayo a seis ratas por grupo de ensayo por vía inyección intraperitoneal (i.p.) o alimentación por sonda oral. Para la inyección i.p., los compuestos se formulan en aproximadamente 50% de DMSO y dados en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. El compuesto del Ejemplo 7 se testeó a dosis que variaban entre 30 y 3000 ng/kg. Se inyectó un volumen igual a 1 ml/kg de peso corporal de una concentración apropiada (es decir, 1 mg/ml para una dosis de 1 mg/kg) del compuesto del Ejemplo 7 formulado en aproximadamente 50% de DMSO usando una aguja de alimentación por sonda de 3 pulgadas y calibre 18 que se introduce lentamente en el estómago a través del esófago.

La alodinia táctil se mide antes de la administración del fármaco y 30 minutos después de la misma usando filamentos de von Frey, que son una serie de filamentos finos con diferencias incrementales en rigidez. Las ratas son puestas en una jaula de plástico con un fondo de malla metálica y se las deja aclimatarse durante aproximadamente 30 minutos. Los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la malla a la región plantar media del pie trasero de las ratas con fuerza suficiente como para causar una ligera combadura y se mantienen durante 6-8 segundos. Se ha calculado que la fuerza aplicada varía entre 0,41 y 15,1 gramos. Si la pata se retira bruscamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a estímulos en este intervalo, pero un pie con ligadura quirúrgica se retirará en respuesta a un filamento de 1-2 gramos. El umbral del 50% de retirada del pie se determina usando el procedimiento de Dixon, W.J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462 (1980). Se compara el umbral posterior a la administración del fármaco con el umbral anterior a la misma, y se calcula la reversión porcentual de la sensibilidad táctil basada en un umbral normal de 15,1 gramos. El compuesto del Ejemplo 7 fue capaz de reducir la respuesta a los estímulos táctiles que indican alodinia táctil. Comparado con una solución salina, este compuesto revirtió el dolor alodínico en un 25% con una dosis i.p. de 100 ng/kg, un 60% a 300 ng/kg, un 90% a 100 mg/kg y un 92% a 3000 ng/kg.

En cambio, cuando se testea el ácido 6-[(2-benciloxi-5-bromobencil)etilamino]nicotínico en este modelo de dolor, el dolor alodínico revirtió en un 10% con una dosis i.p. de 30 ng/kg, un 50% a 100 ng/kg, un 55% a 300 ng/kg y un 60% a ng/kg.

Cuando los siguientes compuestos de la invención sustituyen al ácido 6-[(2-bencil-sulfanilbencil)etilamino]nicotínico (7), en el Ejemplo 8, se cree que la sensibilidad táctil se verá reducida: El ácido 6-[2-bencil-sulfanilbencil)etilamino]benzoico o el éster metílico del mismo. El ácido 6-[2-piridylsulfanilbencil)etilamino]nicotínico o el éster metílico del mismo. El ácido 6-[2-bencil-sulfanilthienilmetil)etilamino]nicotínico o el éster metílico del mismo.

ES 2 318 054 T3

La descripción precedente detalla procedimientos y composiciones específicos que pueden ser empleados para poner en práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para alguien de destreza ordinaria en la técnica que pueden prepararse compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas de manera análoga, y que los compuestos desvelados pueden también obtenerse a partir de compuestos
5 iniciales diferentes mediante reacciones químicas distintas. De modo similar, pueden prepararse y usarse diferentes composiciones farmacéuticas con sustancialmente los mismos resultados. Por ello, independientemente de lo detallado que pueda parecer en el texto lo que antecede, no debería interpretarse como si limitase el ámbito global del presente documento; el ámbito de la presente invención ha de estar gobernado más bien únicamente por la interpretación legítima de las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

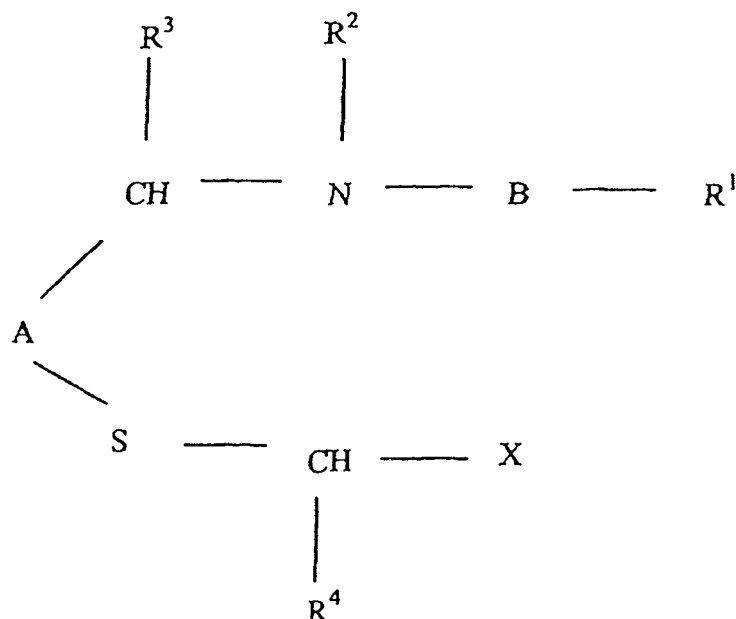
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que

A es un fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituidos;

B es un fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazol, pirazol, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, piridona, pirimidona, pirazinona o piridazinona opcionalmente sustituidos;

X está seleccionada de entre el grupo constituido por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o fenilo opcionalmente sustituidos;

R^1 está seleccionado de entre el grupo constituido por CO_2H , CO_2R , $COSO_2NR_2$, tetrazolilo, $P(O)(OR)_2$ o $SONH_2$;

R^2 está seleccionado de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o alquilarilo C_{1-3} ;

R^3 está seleccionado de entre el grupo constituido por H o alquilo C_{1-5} ; y

R^4 está seleccionado de entre el grupo constituido por H o alquilo C_{1-5} .

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, naftilo, tiadiazolilo, tienilo, piridilo y pirimidilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo y tienilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A es fenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que B se selecciona de entre el grupo constituido por piridilo, fenilo, tiazolilo, tienilo, piridazinilo y oxazolilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que B se selecciona de entre el grupo constituido por piridilo, fenilo, tienilo, piridazinilo y tiazolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que B se selecciona de entre el grupo constituido por fenilo, piridilo o piridazinilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que B es piridilo.

ES 2 318 054 T3

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X se selecciona de entre el grupo constituido por piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo y fenilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 se selecciona de entre el grupo constituido por CO_2H y CO_2R .

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es $COOH$.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 se selecciona de entre el grupo constituido por H y alquilo C_{1-6} .

14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 es alquilo C_{1-6} .

15. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 es H.

16. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^4 es H.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido 6-[(2-bencilsulfanilbencil)etilamino]nicotínico.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como medicamento.

20. El uso de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

FIGURA 1

