



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 317**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04740899 .2**
86 Fecha de presentación : **08.07.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1646391**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Utilización de derivados de 2H-[1,3]-oxazino[3,2-A]indol para el tratamiento del dolor neuropático.**

30 Prioridad: **18.07.2003 IT MI03A1467**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.**
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT

72 Inventor/es: **Guglielmotti, Angelo;**
Polenzani, Lorenzo;
Alisi, Alessandra y
Cazzolla, Nicola

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 276 317 T3

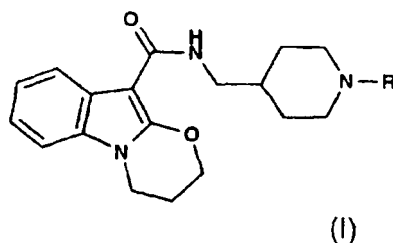
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Utilización de derivados de 2H-[1,3]-oxazino[3,2-A]indol para el tratamiento del dolor neuropático.

5 La presente invención se refiere a la utilización de un compuesto indol según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del dolor neuropático.

La solicitud de patente europea EP-A-630 376 se refiere a un gran número de compuestos de la fórmula I:



20

incluyendo aquellos en los que

R es H, una cadena alquilo lineal o ramificada que presenta de 1 a 12 átomos de carbono o un radical arilaquilo.

25

Según el documento mencionado anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es activo en el tratamiento o la profilaxis de trastornos gastrointestinales, cardíacos y del sistema nervioso central.

30

A continuación en la presente memoria, se hará referencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que R presenta los significados mencionados anteriormente o un grupo ciclohexilo se referirán para mayor brevedad como "Compuesto (I)".

Actualmente se ha descubierto sorprendentemente que el Compuesto (I) resulta particularmente activo en el dolor neuropático.

35

Es sabido que una media de aproximadamente 10 a 20% de la población adulta padece dolor crónico. El dolor crónico se asocia generalmente con las manifestaciones clínicas caracterizadas por lesiones crónicas y/o degenerativas.

40

Los ejemplos típicos de manifestaciones patológicas caracterizadas por el dolor crónico son artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia y neuropatía [Ashbum M A, Staats P S, Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

El dolor crónico, en particular el dolor neuropático, resulta a menudo debilitador y es una causa de pérdida de la capacidad para trabajar y de una calidad de vida pobre. Consecuentemente, representa asimismo unas pérdidas económicas y sociales.

45

Los fármacos analgésicos utilizados actualmente en el tratamiento del dolor neuropático incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los antidepresivos, los analgésicos opiáceos y los anticonvulsivantes [Wolf C J, Mannion R J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353 : 1959-1964].

50

Sin embargo, el dolor crónico, en particular, el dolor neuropático resulta notoriamente difícil de tratar con los fármacos disponibles actualmente. Por consiguiente, el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos ha sido siempre una de las dianas principales de la industria farmacéutica. Además, a pesar de los grandes esfuerzos de investigación destinados a identificar un compuesto analgésico adecuado, existe todavía un número significativo de pacientes para los que no existe un tratamiento satisfactorio para su manifestación de dolor. [Scholz J, Wolf C J. Can we conquer pain? Nat Neosci. 2002, 5 : 1062-76].

55

Houghton *et al.* Dan a conocer en Aliment. Pharmacol. Ther. 1999, 13, 1437-1444 que los antagonistas del receptor 5-HT4 suprimen la respuesta nociceptora a la distensión colorectal en las ratas. El compuesto SB-207266 A tiene un efecto sobre la sensibilidad rectal.

60

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto de las sales hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I) en la que R = n-butilo en alodinia inducida por la ligadura del nervio ciático en la rata.

65

La Figura 2 muestra el efecto de las sales hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I) en la que R = n-butilo en hiperlagesia mecánica en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.

ES 2 276 317 T3

Un objetivo de la presente invención consiste en utilizar un compuesto de la fórmula (I), en la que R es H, una cadena alquilo lineal o ramificada que presenta de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo arilalquilo y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático.

5

Preferentemente, en el grupo arilalquilo la mitad alquilo presenta desde 1 a 4 átomos de carbono y la mitad arilo es un anillo fenilo o naftilo.

10

Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables: oxálico, maleico, metano-sulfónico, paratoluensulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorhídrico, fosfórico y sulfúrico.

15

Los ejemplos típicos de situaciones patológicas caracterizadas por un dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismos, isquemia, esclerosis múltiple, neuralgia ciática, neuralgia del trigémino y síndromes postherpéticos.

20

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en forma de formas dosifi-cación adecuadas que contienen una dosis eficaz de por lo menos un Compuesto (I) o de su sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

25

Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para la administración oral, parches medicamentosos, soluciones, pastas, cremas y ungüentos para la administración transdérmica; supositorios para la administración rectal y soluciones estériles para la administración mediante inyección o mediante un aerosol.

30

Otras formas de dosificación adecuadas son las formas farmacéuticas de liberación sostenida y las formas de dosificación basadas en los liposomas para la administración oral o por inyección.

35

Las formas de dosificación pueden asimismo comprender otros ingredientes convencionales como: conservantes, estabilizantes, surfactantes, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas.

40

Si se necesita en el caso de algunas terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración concomitante resulta útil.

45

La cantidad de compuesto (I) o su sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un intervalo amplio depen-diendo de los factores conocidos como, por ejemplo, el tipo de patología a la que se asocia el dolor neuropático a tratar, la severidad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación, la vía de administración seleccionada, el número de administraciones por día y la eficacia del compuesto de la fórmula (I) seleccionado. Sin embargo, la cantidad óptima se puede determinar de un modo simple y rutinario por el experto en la materia.

50

Generalmente, la cantidad de compuesto (I) o su sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede ser tal que asegure un nivel de administración desde 0,001 a 100 mg/Kg/día del Compuesto (I), como base. Preferentemente, el nivel de administración será desde 0,05 a 50 mg/Kg/día, e incluso más preferentemente desde 0,1 a 10 mg/Kg/día.

55

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas bien conocidas por el farmacéutico que incluye la mezcla, la granulación, la compresión, la disolución, la esterilización y similares.

60

Se ha probado la acción analgésica del Compuesto (I) mediante dos modelos experimentales en la rata: alodinia inducida por la ligadura del nervio ciático e hiperalgesia mecánica en la neuropatía diabética inducida por estreptozotocina.

65

Como es sabido por el experto en la materia, los modelos experimentales citados anteriormente se pueden consi-derar como predictivos de la acción en los humanos.

El modelo experimental de la ligadura del nervio ciático en la rata es una neuropatía que reproduce una serie de respuestas similares a las observadas en los humanos en muchas manifestaciones traumáticas y patológicas asociadas con el dolor neuropático. La ligadura del nervio ciático es en efecto capaz de inducir un síndrome asociado con la activación de circuitos específicos responsables del control de la percepción del dolor y caracterizados por la aparición de alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo. Como es bien sabido, este modelo es un instrumento eficaz para el estudio de los fármacos de utilización en el tratamiento del dolor neuropático en humanos y, en particular, en el control de manifestaciones como alodinia e hiperalgesia.

A su vez, la neuropatía diabética inducida por estreptozotocina en la rata es un síndrome insulina-dependiente caracterizado por la disminución concomitante de la velocidad de conducción de los nervios motores y sensoriales y

ES 2 276 317 T3

la aparición de una serie de anomalías en la percepción del dolor. Como es bien sabido, este modelo es un instrumento útil para el estudio de fármacos de utilización en el tratamiento del dolor neuropático en los humanos. En particular, el modelo es un ejemplo válido para un gran grupo de tipos diferentes de dolor neuropático caracterizados por fenómenos como hiperalgesia y alodinia debida a unas lesiones primarias o disfunciones del sistema nervioso.

Los ejemplos típicos de las patologías humanas caracterizadas por las disfunciones descritas en los dos modelos experimentales citados anteriormente y caracterizados por la presencia de dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismos, isquemia, esclerosis múltiple, neuralgia ciática, neuralgia del trigémino y síndromes postherpéticos.

Ensayos

1. Alodinia inducida por la ligadura del nervio ciático en la rata

Se utilizan ratas macho CD de un peso de 200-250 g.

La alodinia se indujo mediante la ligadura bajo anestesia del nervio ciático de la pata trasera izquierda [Seltzer Z. Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced by rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218; Bennett G J, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1998; 38: 87-197]. Después de por lo menos dos semanas después de la ligadura del nervio ciático, se seleccionaron las ratas que mostraron una reducción de por lo menos el 50% en la respuesta umbral registrada antes de la operación. El umbral del dolor se midió mediante un instrumento de von Frey que, mediante la aplicación de un incremento gradual de la presión en la zona plantar de la pata trasera izquierda de la rata, hizo posible registrar una respuesta nociceptora, expresada en gramos, que corresponde al momento en el que el animal retira su pata.

A los 30 minutos, 1, 2 y 4 horas después del tratamiento, el umbral del dolor medido en los animales control se comparó con el medido en los animales tratados con el compuesto ensayado.

Los animales control se trataron con el mismo vehículo (agua) que se utilizó para la administración del producto del ensayo (sal hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I) en la que R es n-butilo, preparado como se da a conocer en el ejemplo 3, Método 2, del documento EP-A-0 630 376).

Los resultados se presentan en la Figura 1.

Se obtuvieron unos resultados similares con la sal hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I), en la que R es ciclohexilo, preparado según los Ejemplos 23 del documento EP-A-0 630 376.

2. Hiperálgesia mecánica inducida en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina

Se utilizan ratas macho CD de un peso de 240-300 g.

El síndrome diabético se indujo mediante una única inyección intraperitoneal (i.p.) de 80 mg/kg de estreptozotocina disuelta en solución fisiológica estéril [Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain*, 1993; 53 : 81-88; Bannon A W, Decaer M W, Kim Dj, Campbell J E, Arneric S P. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. *Brain REs*. 1988; 801 : 158-63].

Después de por lo menos tres semanas después de la inyección de estreptozotocina, se seleccionaron las ratas con unos niveles de glucemia ≥ 300 mg/dl y una respuesta umbral ≤ 120 g a un estímulo nociceptor mecánico. Los niveles de glucemia se midieron utilizando un reflectómetro que utiliza unas tiras reactivas impregnadas con glucosa oxidasa. Se midió el umbral del dolor utilizando un analgesímetro. El instrumento, mediante la aplicación de un incremento gradual de la presión en la zona dorsal de la pata trasera izquierda de la rata, hace posible el registro de la respuesta nociceptora, expresada en gramos, correspondiente al momento en el que el animal retira su pata.

A los 30 minutos, 1, 2 y 4 horas después del tratamiento, el umbral del dolor medido en los animales control se comparó con el medido en los animales tratados con el compuesto ensayado.

Los animales control se trataron con el mismo vehículo (agua) que se utilizó para la administración del compuesto del ensayo (sal hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I) en la que R es n-butilo, preparado como se da a conocer en el ejemplo 3, Método 2, del documento EP-A-0 630 376).

Los resultados se presentan en la Figura 2.

Se obtuvieron unos resultados similares con las sales hidrocioruro del compuesto de la fórmula (I), en la que R es ciclohexilo, preparado según los Ejemplos 23 del documento EP-A-0 630 376.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Un comprimido que comprende, como principio activo, un Compuesto (I) de la presente invención, presenta la composición siguiente:

	Principio activo	50 mg
10	Lactosa monohidrato	161 mg
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	161 mg
	Celulosa microcristalina	95 mg
	Almidón de maíz	30 mg
15	Almidón carboximetilo de sodio	24 mg
	Povidona	11 mg
	Estearato magnésico	3 mg

20 Ejemplo 2

Una ampolla que comprende, como principio activo, un Compuesto (I) de la presente invención, presenta la composición siguiente:

25	Principio activo	25 mg
	Sorbitol	c.s.p para solución isosmótica
	Agua	c.s.p 100 ml

30 Ejemplo 3

Una composición farmacéutica en gránulos que comprende, como principio activo, un Compuesto (I) de la presente invención, presenta la composición siguiente:

35	Principio activo	50 mg
	Maltitol	1.300 mg
	Manitol	2.700 mg
40	Sacarosa	1.000 mg
	Ácido cítrico	20 mg
	Aspartamo	20 mg
	Aromas	200 mg

45

50

55

60

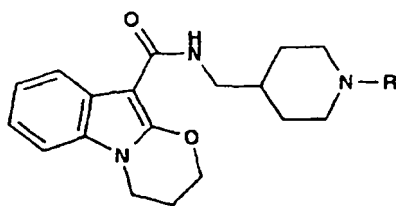
65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de la fórmula I:

5

10



15 en la que

R es H, una cadena alquilo lineal o ramificada que presenta de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo o arilalquilo y de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento del dolor neuropático.

20

2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R es un grupo arilalquilo en el que la mitad alquilo presenta desde 1 a 4 átomos de carbono.

3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque R es un grupo arilalquilo en el que la mitad arilo es un anillo fenilo o naftilo.

25

4. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R es un grupo n-butilo.

30

5. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R es un grupo ciclohexilo.

35

40

45

50

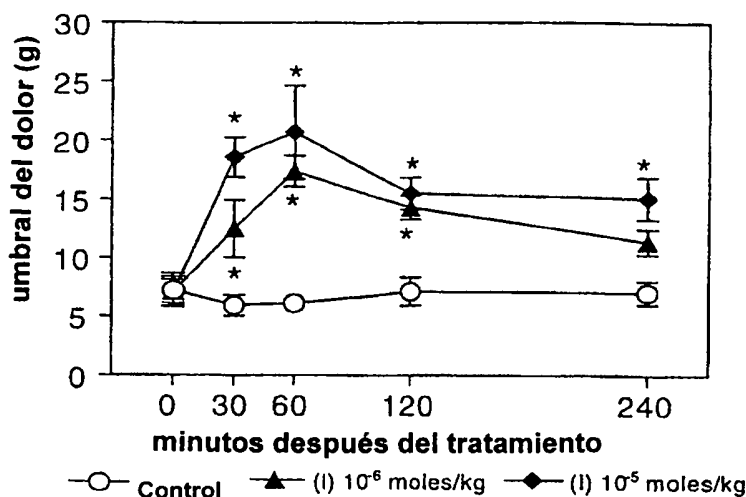
55

60

65

TABLA 1

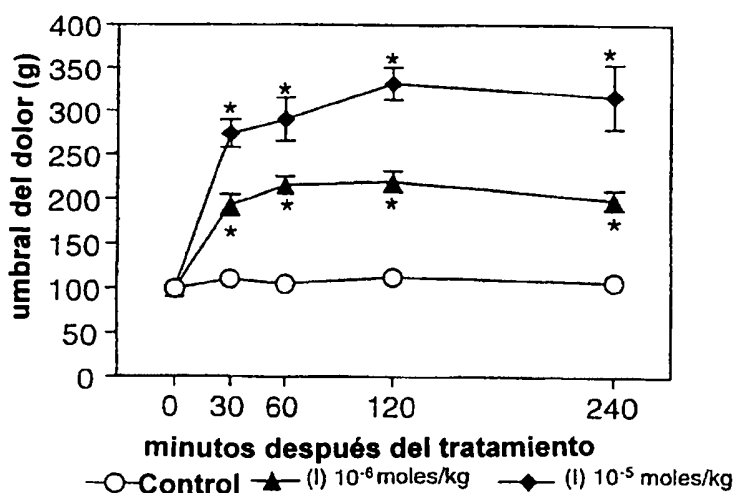
Fig. 1 Efecto en la ligadura del nervio ciático



8 ratas/grupo; media \pm SEM; *p < 0,05 frente a control, ANOVA seguida de una prueba de Dunnett.

Umbral del dolor de los animales normales con la misma proporción peso/edad = $42,2 \pm 2,88$ g

Fig. 2 Efecto en la neuropatía diabética



8 ratas/ grupo; media \pm SEM; *p < 0,05 frente a control, ANOVA seguida de una prueba de Dunnett.

Umbral del dolor de los animales normales con la misma proporción peso/edad = $245,0 \pm 3,16$ g