



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 062**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07014417 .5**
96 Fecha de presentación : **18.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1839654**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol para el tratamiento del dolor inflamatorio.**

30 Prioridad: **22.11.2002 DE 102 54 785**
06.06.2003 DE 103 26 103

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.09.2010

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
52099 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Schiene, Klaus;**
Haase, Günter;
Kögel, Babette-Yvonne;
Friiderichs, Elmar y
Jahnel, Ulrich

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 345 062 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 (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol para el tratamiento del dolor inflamatorio.

5 El tratamiento de estados de dolor crónico y no crónico tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor adicionales, no exclusivamente opioides, pero eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

10 Aunque los analgésicos utilizados habitualmente para el tratamiento del dolor (por ejemplo opioides, inhibidores de la reabsorción de NA y 5HT, NSAIDS y también inhibidores COX) tienen eficacia analgésica, a veces se producen efectos secundarios, sobre todo en el caso de los opioides, que tienen un efecto más fuerte.

15 Por ello, el objetivo de la presente invención consistía en encontrar sustancias que fueran adecuadas para el tratamiento del dolor y que, con las dosis eficaces, al mismo tiempo presentaran menos efectos secundarios que los conocidos en el estado actual de la técnica.

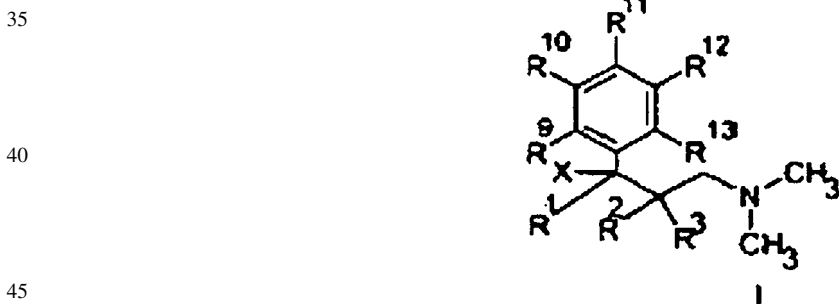
20 Los documentos WO 02/06751 y EP 0693475 dan a conocer la utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol para el tratamiento del dolor. Ninguno de los documentos menciona la utilización para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

25 Sorprendentemente se ha comprobado que el 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol es adecuado para su utilización en el tratamiento del dolor inflamatorio.

En consecuencia, un objeto de la invención consiste en un principio activo seleccionado entre un compuesto A analgésico, seleccionándose el compuesto A entre:

30 Grupo a), que contiene:

compuestos 1-fenil-3-dimetilamino-propano de fórmula general I



donde

50 X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₃) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

55 R² y R³ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre H o alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo(C₄₋₇) saturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

60 R⁹ a R¹³ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

65 seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₅)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₅)), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, siendo R¹⁵ igual a orto-OCO-

ES 2 345 062 T3

alquilo(C₁₋₃) o meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ igual a alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ estar ramificados o no ramificados, ser saturados o insaturados y estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos;

5 seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸ en cada caso, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o

10 R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹, forman juntos un anillo OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO, limitándose el compuesto A en el sentido de esta solicitud a 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, preferentemente (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol;

15 en caso dado en forma de sus racematos, en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos.

20 En el sentido de esta invención, por el concepto “grupos alquilo o cicloalquilo” se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos) ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo(C₁₋₂) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C₁₋₃) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C₁₋₄) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C₁₋₅) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C₁₋₆) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C₁₋₇) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C₁₋₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C₁₋₁₀) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C₁₋₁₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C₃₋₄) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₅) representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₆) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₈) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₅) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₆) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₇) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₅₋₆) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C₅₋₇) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En cuanto al término “cicloalquilo”, éste también incluye cicloalquilos saturados en los que 1 ó 2 átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo, S, N u O. No obstante, el concepto “cicloalquilo” también abarca
35 en particular cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya ningún sistema aromático. Preferentemente, los grupos alquilo o cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH, y también pirazolinona, oxapirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

45 En relación con alquilo y cicloalquilo, siempre que no se defina expresamente de otro modo, por el concepto “sustituido” en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de al menos un grupo hidrógeno (en caso dado varios grupos hidrógeno) por F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃ u OH, debiendo entenderse por “sustituido de forma múltiple” o “sustituido” en caso de sustitución múltiple que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales de forma múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en diferentes lugares como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F, Cl y OH. En cuanto al cicloalquilo, el grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C₁₋₃) o alquilo(C₁₋₃) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

55 Por el concepto (CH₂)₃₋₆ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₁₋₄ se ha de entender -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₄₋₅ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

60 Por “grupo arilo” se entienden sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan los grupos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

65 Por “grupo heteroarilo” se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con al menos un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple. Como ejemplos del grupo de los heteroarilos se mencionan: furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

ES 2 345 062 T3

En relación con arilo y heteroarilo, por el concepto “sustituido” se entiende la sustitución del arilo o heteroarilo con R^{22} , OR^{22} , un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $NR^{23}R^{24}$, un alquilo(C_{1-6}) (saturado), un alcoxi(C_{1-6}), un cicloalcoxi(C_{3-8}), un cicloalquilo(C_{3-8}) o un alquileno(C_{2-6}).

5 En este contexto, el grupo R^{22} representa H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), saturado o insaturado, o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

10 los grupos R^{23} y R^{24} , iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un grupo alquilo (C_{1-6}), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), saturado o insaturado, o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

15 o los grupos R^{23} y R^{24} significan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$; y

el grupo R^{25} representa H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un grupo alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

20 Por el concepto “sal” se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

25 En el sentido de esta invención, por el concepto “sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos” se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno, como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1*b*6-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

30 La sal clorhidrato y la sal citrato son especialmente preferentes.

35 En el sentido de esta invención, por el concepto “sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable” se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1*l*⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

40 En el sentido de esta invención, por el concepto “sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases” se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado), como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

45 En el sentido de esta invención, por el concepto “sal formada con un catión fisiológicamente tolerable” se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que sea fisiológicamente tolerable, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también de NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di) sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

50 El documento DE 44 26 245 A1 da a conocer compuestos del grupo a) y la preparación de los mismos.

55 En una forma de realización preferente, el compuesto A se selecciona de entre el grupo a), el cual se selecciona de entre los compuestos de fórmula I en los que

ES 2 345 062 T3

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F, OC(O)CH₃ o H; y/o

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, preferentemente CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o t-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅;

5

y/o

R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, preferentemente H, CH₃, C₂H₅, i-propilo o t-butilo, en particular H o CH₃, preferentemente R³ = H;

10

o

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo(C₅₋₆) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente saturado y no sustituido, en particular ciclohexilo;

15

y/o

R⁹ a R¹³, debiendo 3 ó 4 de los grupos R⁹ a R¹³ ser H, se seleccionan, independientemente entre sí, de entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃; o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH;

20

en particular

25

cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ son H, uno de los grupos R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃;

o

30

cuando R⁹ y R¹³ son H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de los grupos R¹⁰ o R¹² también es H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl;

o

35

cuando R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ son H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente es igual a F;

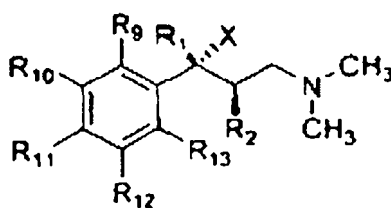
o

40

cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H, uno de los grupos R⁹ o R¹³ también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

Para los compuestos del grupo a) se utilizan compuestos de fórmula I con R³ = H que se encuentran en la configuración relativa Ia

45



50

55

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero o en forma de diastereoisómero puro.

60

Para los compuestos del grupo a) se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

(2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,

(+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,

65

(2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,

(2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,

ES 2 345 062 T3

(2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfanil-fenil)pentan-3-ol,

(3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetil-3-pentanol,

5 (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,

(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,

10 (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,

(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,

(-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

15 (+)-(1R,2R)-acetato de 3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropilo,

(1RS)-1-(1-dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-1-propanol,

(2RS, 3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,

20 (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,

(2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol y

25 (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

30 Los aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados en el sentido de esta invención son todas aquellas sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para la preparación de formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de las cantidades a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Otra posibilidad consiste en supositorios para la utilización rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un apósito, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de preparados adecuados para la administración percutánea. Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las formas de administración oral se mencionan: disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, saborizantes, azúcares, en particular materiales soporte, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos y para los medios de administración parenteral se pueden emplear sustancias vehículo, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc. Las cantidades de principio activo que se han de administrar a los pacientes varían en función del peso del paciente, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. Los preparados a utilizar por vía oral, rectal o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada. En el caso de la indicación según la invención son especialmente preferentes las formulaciones de liberación retardada correspondientes, en particular en forma de un preparado "una vez al día", que sólo ha de ser tomado una vez al día.

50 También son preferentes los medicamentos que contienen al menos entre un 0,05 y un 90,0% en peso del principio activo, en particular en dosis eficaces bajas para evitar efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de dicha combinación. Pero también es preferente y habitual la administración de 0,01-5 mg/kg, preferentemente de 0,03 a 2 mg/kg, en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

55 Las sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y de polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

ES 2 345 062 T3

La producción de los medicamentos y de las composiciones farmacéuticas según la invención se lleva a cabo con los medios, dispositivos, métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editores A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente tomo 8, capítulos 76 a 93.

5 Por ejemplo, para una formulación sólida, tal como una pastilla, el principio activo del medicamento se puede granular con un material vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga el principio activo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento según la invención o de las composiciones según la invención también se pueden componer con un revestimiento, o de otro modo, para preparar una forma de dosificación con liberación retardada. Los productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un principio activo A según la invención para el tratamiento del dolor inflamatorio.

La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del dolor inflamatorio en el que se utiliza el principio activo A según la invención.

Otro objeto de la invención consiste en el compuesto A para su utilización en el tratamiento del dolor inflamatorio. En el sentido de esta solicitud, por el concepto "compuesto A" se ha de entender 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, preferentemente (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, preferiblemente en forma de sal clorhidrato. Otro objeto consiste en que el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se puede presentar en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales o en forma de sus solvatos, en particular en forma de hidrato, siendo preferentes como sales las sales fisiológicamente tolerables, pudiendo presentarse el compuesto tanto en forma de mezcla racémica como en forma de sus enantiómeros puros o mezclados, y siendo éste utilizado para el tratamiento del dolor inflamatorio. Otro objeto consiste en la utilización del compuesto A según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin por ello limitar el objeto de la misma.

Ejemplo 1

Efecto supraaditivo en el test de Randall-Selitto

A continuación se enumeran los compuestos ensayados en cuanto a su eficacia. La numeración se utiliza en los ejemplos y las figuras.

Compuesto A

Nombre	Compuesto n°
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol	1
Clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	2
Clorhidrato de (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	3
Clorhidrato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)1,3-ciclohexanodiol	4

ES 2 345 062 T3

Inhibidores de COX II

Nombre	Compuesto n°
Celecoxib	101
Rofecoxib	102
Celecoxib en forma del medicamento preparado CELEBREX®	103
Rofecoxib en forma del medicamento preparado VIOXX®	104

Ejemplo 2

Test Writhing en ratones

El test Writhing constituye una modificación del método de Schmauss C y Yaksh TL, J Pharmacol Exp Ther 228: 1-12 (1984) y un modelo de dolor agudo.

Los animales reciben como estímulo de dolor una administración intraperitoneal de ácido acético al 9%. Éste se administra 30 minutos (sustancia de ensayo por vía p.o.) o 10 minutos (sustancia de ensayo por vía i.v.) después de la administración de la sustancia de ensayo. Se registran las reacciones *writhing* inducidas por el dolor 10-35 minutos después de la administración del ácido acético. Dado que la rata raras veces muestra la reacción *writhing* del ratón, pero sí otras manifestaciones de dolor muy claras, la evaluación se lleva a cabo mediante una clasificación por puntuación. De este modo, en la evaluación se incluyen manifestaciones de dolor tales como inclinación del cuerpo cuando el animal está levantado, restregamiento frecuente de la tripa o arqueado del lomo como los gatos sin extensión de las extremidades traseras.

Los animales tratados con la sustancia se comparan con un grupo control al que se le administra una solución fisiológica de sal común. El grupo está formado por 10 animales (n = 10).

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto n° 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104.

Ejemplo 3

Test de formalina

El test de formalina (Dubuisson, D. y Dennis, S. G., 1977, Pain, 4, 161-174) constituye un modelo de dolor agudo y de dolor crónico. En los análisis aquí presentados se evaluó el componente de dolor crónico.

Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una pata trasera de los animales de ensayo con libertad de movimiento se induce en éstos una reacción nociceptiva bifásica, que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento distinguibles claramente entre sí.

La formalina se administra vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal a un volumen de 20 µl y con una concentración del 1%. Los cambios de comportamiento específicos, como el levantamiento y la agitación de la pata, los desplazamientos del peso del animal y también las reacciones de morder y lamer, se observan y registran de forma continua hasta 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se ponderan de forma diferente (puntuación 0-3) y se calcula un índice de dolor (*Pain-Rate-PR*) con la siguiente fórmula:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)]/180$$

En esta fórmula, T₀, T₁, T₂, T₃ corresponden al tiempo en segundos en el que el animal ha mostrado los comportamientos 0, 1, 2 ó 3, respectivamente. El grupo está formado por 10 animales (n = 10).

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto n° 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104.

Ejemplo 4

Test de Randall-Selitto

5 El test de Randall-Selitto según Randall y Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409-419) constituye un modelo de dolor inflamatorio. Por ello, un objeto de la invención consiste en la prescripción del compuesto A para el tratamiento del dolor inflamatorio.

10 Mediante la inyección ventral de 0,1 ml de una suspensión de levadura de panadería al 20% en una pata trasera se induce un edema en el que, 4 horas después, se genera dolor mediante la aplicación de una presión creciente de forma continua con un punzón (diámetro de la punta: 2 mm). El valor de medida a determinar y al mismo tiempo el punto final del ensayo de dolor consiste en la presión a la que se produce la reacción de vocalización del animal. Se calcula el efecto máximo posible porcentual ("*maximal possible effect*", % MPE). La presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño del grupo es n = 10.

15

Los resultados de los ensayos se muestran en las Figuras 1 a 4 y en las siguientes Tablas 1 a 4.

Evaluación

20 El cálculo del valor aditivo teórico se lleva a cabo mediante la adición de los valores medios de los análisis individuales de la sustancia de ensayo y el inhibidor de COX II. La desviación estándar correspondiente del valor medio aditivo teórico se calculó a partir de la adición de las varianzas.

25 Los analgésicos elegidos (compuesto A) mostraron en todos los modelos animales arriba indicados una inhibición de intensidad media a fuerte de la nocicepción o la hiperalgia.

30 La administración simultánea de un inhibidor de COX II selectivo (rofecoxib o celecoxib) con el compuesto 1 produjo en los ensayos enumerados, es decir, en caso de dolor agudo, dolor crónico y dolor inflamatorio (Tabla 1), una intensificación del efecto en comparación con el efecto aditivo puro calculado de forma teórica. Se ha de destacar un claro efecto supraaditivo que aumenta la eficacia en caso de administración retrasada del inhibidor de COX II y de los analgésicos elegidos (compuesto A), los compuestos n° 1, 4, 2 y 3 (test de Randall-Selitto). En estos ensayos se administró rofecoxib o celecoxib una hora antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A). En algunos análisis se utilizó rofecoxib en forma del preparado listo Vioxx y celecoxib en forma de Celebrex.

35 En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen los resultados de los análisis seleccionados, en este caso por ejemplo con el compuesto n° 1. Combinación de proporción fija: dosificación con eficacia igual de ambas sustancias calculada a partir de la relación de los valores ED50 correspondientes. Combinación de dosis fija: dosificaciones fijas de las sustancias correspondientes.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

Tabla 1

Test (modelo animal)	Compuesto nº / combinación (comp. A + COX II)	Adm. tipo	Proporción entre el comp. A (1) y el inhibidor de COX II (2)	Dosificación del comp. A (1) y el inhibidor de COX II (2) [mg/kg]	% efecto / Ed50 [mg/kg] del comp. A	% efecto / Ed50 [mg/kg] del inh. de COX II	% efecto / Ed50 [mg/kg] de la combinación (valor teórico)	% efecto / Ed50 [mg/kg] de la combinación (valor exp.)
Combinación de proporción fija								
Writhing (rata)	2 + 102	p.o.	1 / 2	- / -	ED ₅₀ : 33,0	ED ₅₀ : 60,1	ED ₅₀ : 47,0	ED ₅₀ : 23,3
Test de formalina (ratón)	2 + 101	p.o.	47,3 / 52,7	- / -	ED ₅₀ : 34,6	ED ₅₀ : 38,5	ED ₅₀ : 36,5	ED ₅₀ : 22,8
Test de formalina (rata)	2 + 101	p.o.	10,5 / 89,5	- / -	ED ₅₀ : 18,0	ED ₅₀ : 154	ED ₅₀ : 86,0	ED ₅₀ : 60,6
Combinación de dosis fija								
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	- / 31	215	13,3	11,2	24,5	29,7
Randall-Selitto (rata)	2 + 101	p.o.	- / 31	215	13,3	9,8	23,1	29,6

Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)											
65	Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	31	215	20,0	13,0	33,0	45,7
60	Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	46	215	32,6	13,0	45,6	59,8
55	Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	31	215	20,0	17,3	37,3	60,9
50	Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	46	215	32,6	17,3	49,9	86,1

La Tabla 2 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto n° 4.

La Tabla 3 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto n° 1.

5 La Tabla 4 muestra los ensayos según el ejemplo 4 con el compuesto n° 3.

Tabla 2

Test (modelo animal)	Compuesto n° / comb. (compuesto A + COX II)	Adm. tipo	Proporción comp. A (1): inh. COX II (2)	Dosificación comp. A (1) e inh. de COX II (2) [mg/kg]	% efecto / ED50 [mg/kg] del comp. A	% efecto / ED50 [mg/kg] inh. COX II	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor aditivo teórico)	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor experimental)
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	68,1 215	85,4 15 – 75 min*	16,7 15 – 75 min	102,1 15 – 75 min	109,3 15 – 75 min
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	68,1 215	45,2 75 – 90 min*	8,0 75 – 90 min	53,2 75 – 90 min	68,5 75 – 90 min

* = Período de tiempo evaluado después de la administración del compuesto n° 4 (véase la figura 2).

Tabla 3

Test (modelo animal)	Comp. n° / comb. (compuesto A + COX II)	Adm. tipo	Proporción entre comp. A (1) y el inhibidor de COX II (2)	Dosific. comp. A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg]	% efecto / ED50 [mg/kg] del comp. A	% efecto / ED50 [mg/kg] inh. de COX II	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor aditivo teórico)	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor exp.)
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	46,4 215	26,2 26,2	8,9 8,9	35,1 35,1	84,1 84,1

Tabla 4

Test (modelo animal)	Comp. n° / comb. (compuesto A + COX II)	Adm. tipo	Proporción entre comp. A (1) y el inhibidor de COX II (2)	Dosific. comp. A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg]	% efecto / ED50 [mg/kg] del comp. A	% efecto / ED50 [mg/kg] inh. de COX II	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor aditivo teórico)	% efecto / ED50 [mg/kg] comb. (valor exp.)
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)								
Randall-Selitto (rata)	3 + 103	p.o.	-	21,5 215	22,8	8,9	31,7	96,4

ES 2 345 062 T3

Ejemplo 6

Forma de administración parenteral

- 5 10 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y 20 g de celecoxib se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de NaCl.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para su utilización en el tratamiento del dolor inflamato-
rio.

2. Utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para la producción de un medicamento para
el tratamiento del dolor inflamatorio.

10 3. Utilización según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)
fenol puede estar presente en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológica-
mente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, pudiendo estar presente el compuesto tanto en
forma de una mezcla racémica como en forma de sus enantiómeros puros o mezclados.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65