

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 994**

51 Int. Cl.:
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 233/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07824448 .0**
96 Fecha de presentación: **05.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2083920**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **COMPUESTOS DE N-ARIL-HIDROXIALQUILIDEN-CARBOXAMIDA Y SU USO.**

30 Prioridad:
08.11.2006 US 857897 P
29.12.2006 US 648274

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
EDWARD T. WEI
480 GRIZZLY PARK BLVD.
BERKELEY, CA 94708, US

72 Inventor/es:
Wei, Edward Tak

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 374 994 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).

DESCRIPCION

Compuestos de *n*-aril-hidroxiálquiliden-carboxamida y su uso.

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] Esta descripción se refiere, en general, a compuestos químicos que afectan a procesos sensoriales. Más particularmente, esta presente invención se refiere al compuesto sensorial periférico [2'-hidroxi-2'-(3"-hidroxi-fenil)-etil]-N metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico, que es útil para producir una sensación de frescor, para inhibir la percepción de picor y dolor, y para aliviar la irritación, el picor y el dolor de la piel. Este compuesto tiene propiedades farmacocinéticas sorprendentes, que permiten una duración prolongada de las acciones farmacológicas y puede administrarse por vía tópica o sistémica.

ANTECEDENTES

[0002] En la presente memoria se cita un número de patentes y publicaciones para describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica al que pertenece la invención.

[0003] A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, el término "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" se entenderá que implica la inclusión de un entero indicado o etapa, o un grupos de enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro entero o etapa, o grupo de enteros o etapas.

[0004] Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos, y similares.

[0005] Los intervalos a menudo se expresan en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. Análogamente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecesor "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

[0006] Esta descripción incluye información que puede ser útil para entender la presente invención.

[0007] Aproximadamente hace dos a tres décadas, un grupo de científicos descubrió nuevos compuestos que tenían una acción refrescante fisiológica sobre la piel. Estos se describieron en la Patente de Estados Unidos N° 4.193.936 (Watson et al., 18 de marzo de 1980), Patente de Estados Unidos N° 4.248.859 (Rowell et al., 3 de febrero de 1981), Patente de Estados Unidos N° 4.318.900 (Rowell, 9 de marzo de 1982) y en Watson et al., 1978, "New compounds with the menthol cooling effect", J. Soc. Cosmet. Chem., Vol. 29. pág. 185-200.

[0008] Actualmente hay dos clases principales de fármacos que actúan periféricamente para reducir la percepción de las señales nociceptivas en el sistema nervioso central; las señales nociceptivas son estímulos que causan irritación, picor y dolor. Una clase son los anestésicos locales, tales como procaína y lidocaína, que inhiben la conducción por los nervios periféricos de señales nociceptivas hacia el sistema nervioso central. Otra clase son agentes como aspirina e ibuprofeno, que inhiben la síntesis de ciertas prostaglandinas. Estas prostaglandinas, cuando son liberadas por los tejidos durante una lesión o inflamación, reducen el umbral de puesta en marcha de las fibras nerviosas sensoriales que corresponden a los estímulos nocivos. Por "periférico" se entiende que la diana de la acción del fármaco está localizada fuera del sistema nervioso central, es decir, fuera del cerebro y la médula espinal. Por "antinociceptivo", se entiende que el fármaco suprime la percepción física y psicológica de los estímulos nocivos.

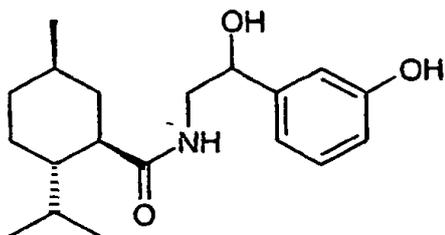
[0009] Las fibras sensoriales que codifican la sensación térmica, irritación, picor y dolor son fibras sensoriales de pequeño diámetro denominadas A δ y fibras C no mielinizadas. En ocasiones, se denominan también polimodales. Cuando los tejidos están irritados, lesionados o inflamados, las fibras C se activan especialmente. Cuando se usan los compuestos de esta invención, se activan las sensaciones refrescante y de frío, presumiblemente por los aferentes de A δ . Estas sensaciones no tienen efecto de reducción de la percepción de las señales nociceptivas activadas por la fibra C.

[0010] La Patente de Estados Unidos N° 6.919.348 (Wei et al., 19 de julio de 2005) describe compuestos de 1,2,3,6-tetrahidropirimidin-2-ona útiles para el picor.

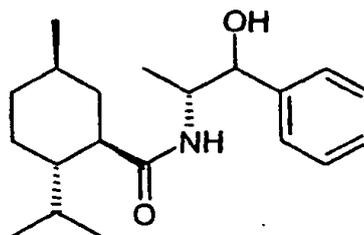
[0011] Otras moléculas investigadas por Wei se describen en los documentos US 2005/0059639, publicado el 17

de marzo de 2005, Ophthalmic Compositions and Methods for Treating Eye Discomfort and Pain; US 2005/0159394, publicado el 21 de julio de 2005, Aryl-Substituted Derivatives of Cycloalkyl and Branched Chain Alkyl Carboxamides and Carboxylic Acids Useful as Antinociceptive Drugs For Peripheral Targets; US2005/0187211, publicado el 25 de agosto de 2005, N-Aryls-Carboxamide Compositions and Methods; y WO2006/103401, N-Alkylcarbonyl-Amino Acid Ester and N-Alkylcarbonyl-Amino Lactone Compounds and Their Use, publicado el 5 de octubre de 2006.

10 **[0012]** El documento WO2005/020897 A2 describe un gran número de compuestos que aparentemente actúan como moduladores de Trp-p8 y que aparentemente son útiles en métodos para estimular la apoptosis y/o necrosis, y métodos de tratamiento de cáncer y de trastornos relacionados. Los dos compuestos a continuación se describen en la página 58 del mismo como ejemplos de agonistas de Trp-p8:



"2896"



"3006"

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

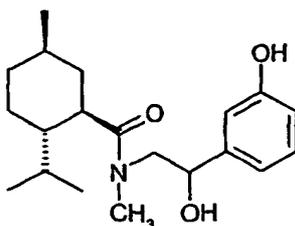
15 **[0013]** La Figura 1 muestra un gráfico de la intensidad de frescor como una función del tiempo después de la aplicación, para cuatro compuestos CPS-192 (0,5%), CPS-195 (1,0%), CPS-179 (0,5%) y CPS-190 (1,0%), como se describe en el Ejemplo 2.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 **[0014]** Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de las molestias sensoriales, tales como picor; siendo dicho compuesto el compuesto de Fórmula como se define a continuación.

25 **[0015]** Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las molestias sensoriales, tales como picor; siendo dicho compuesto el compuesto de Fórmula como se define a continuación.

[0016] El compuesto de la invención es:



30

[0017] Otros aspectos de la presente divulgación se entenderán al leer la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 **[0018]** Sin desear quedar ligado a teoría alguna, el inventor cree que el compuesto en las composiciones de la presente descripción actúa sobre los procedimientos sensoriales en las neuronas periféricas para suprimir la percepción de la irritación de la piel, picor y dolor. En la piel normal, estos compuestos generan sensaciones de frescor y refrescante.

[0019] Se describen también compuestos de Fórmula 1:

R-CO-N(R'')-R'-Y Fórmula 1
en la que:

- 5 R es (1 R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo;
R'' es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;
R' es un radical hidroxialquildenilo C₂ a C₄ divalente;
Y es un arilo sustituido o heterociclilo;

10 en la que el arilo o heterociclilo es fenilo, 1-naftilo, indenilo, azuleno, heptaleno, indaceno, piridinilo, dihidropiridinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzotiofenilo o fenatridinilo; y en el que de uno a cinco de los sustituyentes en el arilo o heterociclilo son uno o más de halógeno, alquilo C₁ a C₈, alqueno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁ a C₈, alcoxi C₁ a C₈, hidroxialquilo o polihidroxialquilo C₁ a C₁₀, alquilcarbonilo C₂ a C₁₀, carboxialquilo o alquilcarboxialquilo C₂ a C₁₀, alquilcarboniloxialquilo C₃ a C₁₀, acilo C₂ a C₈, amino, alquilamino C₁ a C₈, acilamino C₂ a C₁₀, sulfonamido o alquilsulfonilamino C₁ a C₈, N-arilsulfonamido o N-heterocicilsulfonamido, siendo el arilo o heterociclilo fenilo, bencilo, oxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o 1,2,4-triazinilo, y estando el resto arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con a) hasta tres grupos alquilo C₁ a C₃, b) hasta tres grupos alcoxi C₁ a C₃, c) aminoalquilo o diaminoalquilo C₁ a C₈, d) alquilaminoalquilo C₂ a C₁₀, e) acilaminoalquilo C₂ a C₁₀, f) carboxi o g) alquilcarboxi C₂ a C₁₀.

20 **[0020]** El término "alquilideno" significa un radical divalente, alifático, saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado.

[0021] El grupo carboxamida está preferentemente en una posición ecuatorial respecto al plano del anillo de cicloalquilo.

[0022] El anillo de arilo o heterociclilo permite múltiples inserciones de radicales, lo que aumenta la versatilidad del ligando por su receptor.

30 **[0023]** Para muchas aplicaciones, la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 es útil, tal como en la que la sal es una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, una sal de amonio sustituida con alquilo o una sal de amonio cuaternario.

[0024] Una nueva característica de las estructuras descritas aquí es que R' de la Fórmula 1 es hidroxialquilideno C₂ a C₄. Por "hidroxialquilideno" se entiende una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, sustituida con hidroxilo, divalente, con 2 a 4 átomos de carbono y de forma molecular -C_nH_{2n}O-, donde n es 2, 3 o 4. La consecuencia de esta característica es una duración más prolongada de la acción tópica.

40 **[0025]** Las composiciones descritas por Watson et al., *vide supra*, cuando se aplican directamente a la piel en una sola dosis, generalmente actúan durante menos de 1 hora. En contraste, los compuestos químicos descritos aquí, cuando se aplican una vez por vía tópica, tienen acciones que pueden durar de tres a seis horas o más.

[0026] Algunos ejemplos de compuestos de Fórmula 1 son compuestos en los que:

- 45 R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -H; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 4"-CH₂OH (CPS-177, ejemplo de referencia);
R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -CH₃; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3",4"-OH (CPS -190, ejemplo de referencia);
50 R' es -CH₂-CH(CH₂OH)-; R'' es -H; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-CH₂OH y 4"-C(=O)-CH₃(CPS-178, ejemplo de referencia);
R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -CH₃; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-CH₂-CH₂OH y 4"-C(=O)-CH₃ (CPS-191, ejemplo de referencia);
R' es -CH₂CH(CH₂OH)-; R'' es -H; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 4"-C(=O)-CH₃ (CPS-179, ejemplo de referencia);
55 R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -H; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OH (CPS-192, ejemplo de referencia);
R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -CH₃; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OCH₃ y 4"-C(=O)-CH₃ (CPS-193, ejemplo de referencia);
R' es -CH₂-CH(OH)-; R'' es -CH₃; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OH y 4"-OCH₃ (CPS-194, ejemplo de referencia) o
60 R' es -CH₂CH(OH)-; R'' es -CH₃; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OH (CPS-195, compuestos de la invención).

[0027] Algunos ejemplos preferidos de compuestos de Fórmula 1 son compuestos en los que:

R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; R" es $-\text{CH}_3$; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3",4"-OH (CPS-190, ejemplo de referencia);

5 R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$; R" es $-\text{H}$; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 4"-C(=O)-CH₃ (CPS-179, ejemplo de referencia);

R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; R" es $-\text{H}$; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OH (CPS-192, ejemplo de referencia), o

R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; R" es $-\text{CH}_3$; Y es fenilo; y los sustituyentes en Y son 3"-OH (CPS-195, compuesto de la invención).

10

[0028] Algunos compuestos preferidos de los compuestos de Fórmula I son:

[2'-hidroxi-2'-(3"-hidroxifenil)-etil]-N-metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico (compuesto de la invención); y

15 [2'-(4"-acetil-2"-hidroximetilfenil)-etil]-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico (ejemplo de referencia).

[0029] Algunos ejemplos especialmente preferidos de los compuestos de Fórmula 1 son:

Nº de Código	Estructura
CPS-195 (compuesto de la invención)	
CPS-179 (ejemplo de referencia)	

20

[0030] Se desvelan también compuestos en los que el resto p-mentóilo está conjugado con un agonista vasoconstrictor del receptor α -adrenérgico, o con un derivado de feniletanolamina o una fenilpropanolamina, que libera indirectamente norepinefrina de las terminaciones nerviosas y ejerce un efecto vasoconstrictor. Estas sustancias vasoconstrictoras α -adrenérgicas incluyen efedrina, epinefrina, fenilefrina, metoxamina, metaraminol, α -metilnorepinefrina, octopamina, feniletanolamina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina y sinefrina (véase la Tabla 1).

25

Hipótesis de frescor y alivio de las molestias sensoriales y novedad.

[0031] El inventor cree que las arilhidroxialquiliden-cicloalquil carboxamidas N-sustituidas, abreviadas aquí como "N-aril₃hidroxialquiliden-cCarboxamida" y sinónimo de "amida aril-R'-sustituida del ácido cicloalquil carboxílico", donde R' es hidroxialquilo (y la terminología correspondiente es la de los alcoholes fenólicos o como fenilhidroxietilamida, fenilhidroxipropilamida) actúan sobre los receptores del canal de iones para estimular la descarga de las neuronas sensoriales periféricas. La clase de receptores del canal de iones puede pertenecer a la familia TRP (potencial receptor transitorio) de proteínas que median los efectos de enfriamiento en las neuronas sensoriales (TRP-M8, TRP-A1). Pero las identidades precisas de dichos receptores aún no se han establecido. Cuando las fibras nerviosas, más probablemente las fibras frías A δ , transmiten señales a la médula espinal y el cerebro, estas señales generan sensaciones de enfriamiento y frescor. Si hay presentes afecciones patológicas, estas señales suprimen también la percepción de las señales para irritación del tejido, para prurito y para dolor agudo y crónico.

40

[0032] Sin desear quedar ligado a teoría alguna, una analogía de funcionamiento es como cuando hay tres líneas telefónicas en los tejidos, cada una con un mecanismo de marcación y un sistema de conducción por cable diferente. Una es de toque y presión, que es una conducción rápida. Una para frescor y frío, que es algo más lenta

(A δ conduce a aproximadamente 2 a 6 metros/segundos). Una es para la irritación, picor y dolor que conduce lentamente (<2 metros/segundo, principalmente fibras C). Se sabe que la acupuntura y el arañado pueden aliviar el dolor y picor por vibración y presión, respectivamente, y que este procedimiento tiene lugar al nivel de la médula espinal (la denominada "teoría del control de acceso al dolor"). En la analogía, una de las dos líneas telefónicas interfiere con la señalización de la otra, pero en el intercambio central. Continuando con la analogía de esta descripción, el inventor propone el uso de compuestos de este descubrimiento como el mecanismo de marcación, para estimular la línea telefónica responsable de las señales de frescor y frío. Usando esta nueva línea telefónica, los inventores anticipan el señales de enfriamiento y frío a generar y, en presencia de inflamación y lesión, un efecto antinociceptivo a conseguir que tendrá beneficio sensorial.

[0033] Los compuestos de ese descubrimiento son activos a concentraciones de μg hasta mg/ml (nano a microM) cuando se aplican a las superficies tópicas del cuerpo. Por "tópico" se entiende que la aplicación es sobre las superficies del cuerpo en contacto con el aire, que incluye la piel, la superficie del ojo, el tracto respiratorio superior e inferior, y la entrada y la salida del tracto gastrointestinal, es decir, la cavidad oral y el ano-recto.

[0034] Una segunda característica de estos compuestos es una mayor duración de la acción, del orden de varias horas, respecto a compuestos tales como (-)-mentol y WS-5, que son activos durante menos de una hora. La mayor duración de la acción se descubrió usando un bioensayo, específicamente, la aplicación de los compuestos de ensayo en la piel de los sujetos de ensayo y no usando umbrales de sabor para el frescor o usando ensayos de receptor *in vitro*.

Ensayos para Actividades de Nuevos Compuestos

[0035] El dolor fue definido por Sir Charles Sherrington como "el anexo psíquico de un reflejo protector imperativo". Los acontecimientos psíquicos, tales como frío, irritación, picor y dolor no pueden ser expresados por animales (los animales no pueden decir "ay" o "pica"), de manera que los efectos sensoriales de los compuestos químicos deben deducirse indirectamente. Los ensayos del receptor, basados en células transfectadas con el gen para TRP-M8 o TRP-A1, pueden usarse como modelo para procedimientos sensoriales. Estos datos, tales como EC50 (concentración eficaz media para producir una respuesta semi-máxima) son precisos. Pero, como se indica a continuación, estos ensayos no dan información sobre cuánto dura y para qué calidad de sensaciones está ocurriendo en sujetos humanos. La mejor información sobre las propiedades farmacológicas de estos compuestos químicos, por lo tanto, debe proceder de experimentos con seres humanos.

[0036] En seres humanos. Rowsell et al. ensayaron las propiedades de *N*-aril_s-cCarboxamida poniendo papel de surco sublabial (1 x 1 cm), impregnado con una cantidad conocida de compuesto sobre la superficie dorsal de la lengua del sujeto de ensayo. Después de 30 segundos, se requirió al sujeto que informara solo de la presencia o ausencia de un efecto refrescante. Estos datos se presentaron como valores umbral en μg de la sustancia de ensayo.

[0037] El inventor ha descubierto que las propiedades refrescantes y sensoriales de un compuesto dado, incluyendo la *N*-aril_shidroxialquiliden-cCarboxamida de este descubrimiento, pueden obtenerse mejor suspendiendo o disolviendo una sustancia de ensayo en una pomada (normalmente la pomada Aquaphor®, que es 41% vaselina y el resto aceite mineral, ceresina y alcohol de lanolina) y aplicando la emulsión (por ejemplo de 0,2 a 0,5 cm^3) sobre la superficie de la piel. Un lugar fiable para aplicación tópica es en el labio superior, por encima del borde bermellón de los labios, sobre el surco sublabial, lateral respecto al surco sublabial, hasta los pliegues nasolabiales y sobre las fosas nasales inferiores. Se sabe que esta parte de la cara está densamente innervada con receptores de frío, secundado solo por la superficie del globo ocular. Pueden experimentarse sensaciones de hormigueo, fresco y frío, y clasificarse su intensidad. Este ensayo es bastante preciso para predecir la actividad refrescante de los fármacos de *N*-aril_shidroxialquiliden-cCarboxamida candidatos pero, lo que es más importante, mide también la duración de la acción del fármaco sobre los receptores sensoriales. La duración de la acción no se mide en un ensayo de receptor, y es difícil cuantificar en la lengua debido a las condiciones de fluido dinámico en la cavidad oral y la presencia de factores de ensayo que afecten a la sensación térmica.

Aspectos Cualitativos de la Intensidad de Fresco y Frío

[0038] La temperatura de la piel y su entorno da lugar a sensaciones que son cualitativamente distinguibles. De esta manera, la temperatura normal de la piel es de 93 °F (33,9 °C) y cuando se aplica agua a la piel se denomina "tibia" a 80 °F a 93 °F (26,7 °C a 33,9 °C); "fresca" entre 65 °F y 80 °F (18,3 °C y 26,7 °C), "fría" a 55 °F a 65 °F (12,8 °C a 18,3 °C) y "muy fría" por debajo de 55 °F (12,8 °C) (véase, por ejemplo, Bierman, 1955. "Therapeutic Uses of Cold", J. Amer. Med. Assoc., Vol. 157, pág. 1189-1192). La reducción de la temperatura de la piel se consigue mediante respuestas conductuales y emocionales. De esta manera, a temperaturas ambiente a o por debajo de 65 °F, un individuo frecuentemente solicita conectar el termostato. A temperaturas ambiente de la piel a o por debajo de 55 °F las sensaciones son aversivas, y van acompañadas de afecto; es decir, la persona considera que estas sensaciones de frío son desagradables, y busca escapar del entorno y puede enfadarse, ser hostil o sentir malestar

si no es posible escapar. La respuesta emocional también está influida por las circunstancias y el sitio de exposición. Por ejemplo, un helado dentro de la boca no es aversivo en una base a corto plazo, pero un cubito de hielo puesto sobre la piel durante más de unos pocos minutos es desagradable. Por otro lado, respirar aire frío entre 65 °F y 80 °F es refrescante y alerta especialmente si hay inflamación en el tracto respiratorio superior o si la temperatura de la piel es más alta de la normal.

Relaciones Estructura-Actividad

[0039] El inventor ha descubierto que la *N*-aril_s-*c*Carboxamida, CPS-112 (conocida también como WS-12), con una sustitución 4-metoxi en el anillo de fenilo, es activa a concentraciones submicromolares en el ensayo de receptor TRP-M8. Este compuesto suscita sensaciones frías fuertes cuando se aplica al 1 a 2% al surco sublabial y sus entornos. Las sensaciones son más frías que frescas, y tienen la punzada y aspereza de las altas concentraciones de mentol. La duración de la acción de una preparación al 2% alcanza un pico a los 30 minutos, y se disipa al final de una hora. Por lo tanto, CPS-112 fue una decepción, a pesar de su alta potencia en el ensayo de receptor.

[0040] Para usos tópicos, ya sean cosméticos o terapéuticos, es deseable tener más frescor que frío, más frío que frío intenso y tener una duración de acción que permita una aplicación práctica. Por ejemplo, durante el uso cosmético, si el compuesto añadido se usa para reducir la irritación producida por los retinoides o ácidos grasos α o ω , entonces la duración de la acción debería ser al menos tres horas. La sensación debería ser de frescor y no de frío. Estos aspectos cualitativos de la sensación son satisfechos por CPS-116 y CPS-125, pero no por CPS-112, que producía sensaciones de frío pero de breve duración. Si la pomada debe tener un valor terapéutico en el prurito causado por xerosis en ancianos, en eccema atópico o en inflamación perianal, entonces la duración de la acción es preferentemente mayor de seis horas. De nuevo, el método de ensayo del surco sublabial da una respuesta para la duración de la acción y la calidad de la sensación que no puede obtenerse con el umbral en la lengua o los métodos de receptor *in vitro*.

Método para el Diseño del Fármaco

[0041] Para mejorar adicionalmente la duración de la acción del fármaco en la realización práctica de este descubrimiento, se concibieron dos características de diseño y después se implementaron. Una era relacionar el farmacóforo (definido como la unidad funcional de la molécula responsable de su acción farmacéutica) con un elemento vasoconstrictor, que reduciría la difusión de la parte refrescante de la molécula lejos de su sitio de acción. Una segunda característica de diseño era usar un programa informático de base de datos para predecir la distribución y seguridad de la molécula después de las modificaciones estructurales. Un resultado satisfactorio de estas ideas fue el hallazgo de que la sustitución de un grupo hidroxialquilideno por el grupo alquilideno en la *N*-aril_s-*c*Carboxamida mejoraba significativamente la duración de la acción y reducía la penetración en el cerebro.

[0042] Para el primer concepto, en un conjunto de realizaciones de la invención, el inventor acoplaba la parte refrescante de la molécula, que residía en el grupo *p*-mentano carbonilo, a una unidad fenilhidroxialquilamina que tiene acciones sobre los vasos sanguíneos. Las fenilalquilaminas sustituidas y fenilhidroxialquilaminas son sustancias usadas para controlar el diámetro de los vasos sanguíneos y abarcan moléculas tales como norepinefrina, epinefrina, efedrina, isoproterenol, metaraminol, metoxanina y fenilefrina. Estos compuestos abarcan agonistas del receptor α -adrenérgico y sustancias que liberan norepinefrina de las terminaciones nerviosas, y que se denominan colectivamente fármacos simpaticomiméticos porque simulan las acciones de estimulación del sistema nervioso simpático. Estos compuestos se muestran, por ejemplo, en textos convencionales tales como Goodman and Gilman, *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^a edición, Brunson et al., editores en la Tabla 10-1, "Chemical structures and main clinical uses of important sympathomimetic drugs", pág. 240-241.

[0043] La Tabla 1 ilustra algunos agonistas del receptor α -adrenérgico, que pueden acoplarse después o conjugarse por *N*-acilación con un refrigerante, tal como ácido 2-isopropil-5-metil ciclohexanocarboxílico para producir agentes refrigerantes con duraciones de acción muy largas.

Tabla 1 Estructuras de algunos fármacos simpaticomiméticos adecuados que actúan como agonistas del receptor α -adrenérgico			
Nombre Químico	R1	R2	Y ₁ Y ₂
Epinefrina	CH ₃	H	3',4'-dihidroxi
Norepinefrina	H	H	3',4'-dihidroxi
Metaraminol	H	CH ₃	3'-OH
fenilefrina	CO ₃	H	3'-OH
Metoxamina	H	CH ₃	2',5'-dimetoxi
α -metilnorepinefrina	H	CH ₃	3',4'-dihidroxi
Efedrina	CH ₃	CH ₃	H, H
Octopamina	H	H	4'-OH
Sinefrina	CH ₃	H	4'-OH
Pseudoefedrina*	CH ₃	CH ₃	H, H
Fenilpropanolamina*	H	CH ₃	H, H
Isoproterenol**	(CH ₃) ₂ -CH-	H	3',4'-dihidroxi
* = acción indirecta simpaticomimética. ** = un agonista del receptor α y β adrenérgico.			

[0044] El uso de vasoconstricción para limitar la distribución y restringir las acciones de los anestésicos locales sobre las fibras sensoriales se conoce en la práctica farmacológica. De esta manera, para obtener bloqueo nervioso con un anestésico local, tal como el usado en odontología, la epinefrina se co-inyecta con procaína para limitar la difusión de la procaína en el torrente circulatorio. En ocasiones se prefiere cocaína a procaína en cirugía de membrana nasal, porque la cocaína inhibe también la recaptación neuronal de norepinefrina y, de esta manera, la cocaína tiene una acción doble, vasoconstricción local y anestesia, dando como resultado una menor pérdida de sangre durante la cirugía. En el caso de la cocaína, las propiedades vasoconstrictoras y anestésicas locales están presentes en la misma molécula. Este concepto de doble actividad, sin embargo, nunca se había aplicado al diseño y para producir una molécula con propiedades tanto refrescantes como vasoconstrictoras.

[0045] De esta manera, en el caso de CPS-195, cuando el cloruro de p-mentolo está conjugado con L-fenilepinefrina para formar (2'-hidroxi-2'-[3"-hidroxi-fenil]-etil)-N-metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico, el objetivo era obtener un compuesto con acción refrescante/antinociceptiva prolongada porque (a) el precursor es bioactivo y (b) los metabolitos también son bioactivos. Se sabe que el metabolito ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico (WS-1) tiene actividad refrescante moderada y el segundo metabolito, L-fenilefrina es un potente vasoconstrictor. El resultado era un compuesto con una duración de acción sorprendentemente larga, del orden de 4 horas después de una sola dosis de 2 mg aplicada a la superficie de la lengua o sobre el surco sublabial.

[0046] Una ventaja adicional de CPS-195, desde un punto de vista toxicológico, es que las rutas del metabolismo

de fenilefrina (m-sinefrina syn) en seres humanos son conocidas. De esta manera, la fenilefrina se convierte en ácido m-hidroxi mandélico, m-hidroxi fenilglicol, sulfato de fenilefrina y glucuronida de fenilefrina. Esto aumenta el conocimiento sobre la seguridad de la molécula porque sus metabolitos potenciales se han caracterizado.

5 **[0047]** En el segundo concepto, se analizó la importancia del grupo hidroxialquilideno en el acceso y residencia de la molécula agonista a los sitios diana. Un determinante farmacocinético clave de la distribución de fármaco y administración sobre la piel es el coeficiente de reparto octanol/agua. De esta manera, el logaritmo del coeficiente de reparto octanol/agua (log P) en el intervalo de 2,0 a 4,0 se considera ideal para la activación de los receptores de frío en la piel y membranas de la mucosa. Para un agente antinociceptivo sistémico, el intervalo es más restrictivo,
10 siendo de 2,5 a 3,5, porque no es deseable que el fármaco cruce la barrera hematoencefálica (BBB). Los programas de análisis ADMET sofisticados, tales como los disponibles en Simulation-Plus (Lancaster, California) pueden predecir el paso a través de la BBB, en base a parámetros descritos por Crivori et al., 2000, "Predicting blood-brain barrier penetration from molecular structure", J. Med. Chem., Vol. 43, pág. 2204-2216. En los ejemplos, los compuestos se seleccionaron en base a la baja probabilidad de pasar a través de la BBB.

15 **[0048]** Un análisis de las relaciones estructura-actividad de los presentes estudios indica que la presencia de un grupo hidroxialquilideno, preferentemente hidroximetilideno o hidroxietilideno, en las p-mentano-carboxamidas N-sustituidas confiere la calidad deseable de baja penetración a través de la BBB, aún reteniendo la actividad refrescante. La presencia de entidades polares en la molécula, además del grupo hidroxialquilideno, por ejemplo
20 hidroxilo, carboxilo o sulfonamido, contribuye también a unas propiedades ADME deseables (absorción, distribución, metabolismo, excreción), que permitirán su uso como agente sistémico y aún reducir la penetración de la BBB. Este análisis de las propiedades ADME es un modo preferido de realización práctica de los aspectos de este descubrimiento y estas propiedades ADME se determinaron por programas diseñados para simular y modelar los parámetros farmacocinéticos de los candidatos a fármaco ideales.

25 Administración y Usos Terapéuticos de N-aril_s-hidroxialquiliden-cCarboxamidas

[0049] En la realización práctica de este descubrimiento, los compuestos N-aril_s-hidroxialquiliden-cCarboxamidas se incorporan en formulaciones tópicamente adecuadas, aplicadas por vía tópica a la piel inflamada y a las
30 membranas de la mucosa; y típicamente aliviarán el picor, irritación y dolor. Por "tópico" se entiende aplicación sobre superficies del cuerpo en contacto con el aire, incluyendo la piel, la superficie del ojo, el tracto respiratorio superior e inferior y la entrada y salida del tracto gastrointestinal, es decir, la cavidad oral y el ano-recto. Las formulaciones tópicas adecuadas, por ejemplo, incluyen composiciones tales como polvos, pastas, lociones, linimentos, cremas y pomadas y preparaciones cosméticas.

35 **[0050]** En la formulación de las composiciones tópicas para la realización práctica de este descubrimiento, el compuesto de N-aril_s-hidroxialquiliden-cCarboxamidas puede incorporarse en un vehículo que por sí mismo puede ser inerte o puede contener otros ingredientes activos (por ejemplo, un aromatizante o un glucocorticoesteroide). Una amplia variedad de vehículos serán adecuados, dependiendo del producto particular implicado, incluyendo
40 dichos vehículos sólidos, líquidos, propulsores, emulsiones, espumas y geles. Los vehículos típicos incluyen aceites y grasas, tales como aceites de hidrocarburo, ésteres de ácido graso, alcoholes de cadena larga y aceites de silicona; sólidos finamente divididos, tales como almidón o talco; hidrocarburos de bajo punto de ebullición, gomas y resinas naturales o sintéticas. Para aplicaciones a la superficie ocular o el tracto respiratorio superior, el compuesto puede empacquetarse en dispensadores de dosis unitaria. Para el tracto respiratorio inferior puede usarse un
45 inhalador de dosificación medida activado por presión o un nebulizador.

[0051] Las indicaciones terapéuticas para las que una formulación tópica puede ser beneficiosa incluyen irritación, picor y dolor a partir de varias formas de dermatitis (atópica, de contacto e irritante); dolor a partir de piel quemada, traumatizada o irritada, de procedimientos relacionados con detención de heridas; picor y molestias a partir de
50 infecciones de la piel, picaduras de insecto, quemaduras solares, queratosis actínica, carcinoma de células basales, prurito debido a xerosis; quelitis o picor de los labios por llagas por frío; pruritus anal, molestias por hemorroides, dolor de las fisuras anales, dolor o picor de las fístulas anales, dolor de hemorroidectomía, inflamación perineal, inflamación de la piel anogenital y molestias debidas a diversas causas locales, tales como incontinencia, erupciones del pañal, inflamación perineal, pruritis vulvar y dolor (por ejemplo, debido a candidiasis o idiopático, tal como
55 vestibulitis de la vulva y vulvodinia), dispaurenia, infecciones anogenitales incluyendo verrugas y enfermedades de transmisión sexual, infecciones virales de la piel (especialmente en pacientes inmunocomprometidos); molestias en las fosas nasales y las vías respiratorias nasales o superiores debido a obstrucción respiratoria, por ejemplo rinitis, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del sueño y ronquidos; conjuntivitis, dolor de las abrasiones corneanas y dolor de la cirugía ocular.

60 **[0052]** El uso de las realizaciones de la invención en una medicación para el asma es de especial interés debido a un procedimiento patogénico principal en el asma, la hipersensibilidad de las vías respiratorias, puede ser susceptible a un agente que afecta a los procedimientos sensoriales. De esta manera, un agente tal como CPS-195 puede incorporarse en una medicación inhalada y suministrarse a través de un inhalador de dosis medida

presurizado (una forma convencional de administración de las medicaciones para asma). La realización de la invención puede ser el único ingrediente activo o estar incorporado junto con corticoesteroides antiinflamatorios, un relajante muscular para el suavizado bronquial y/o un agente antimuscarínico.

5 **[0053]** Si la diana debe ser alcanzada por el torrente circulatorio, una formulación oral está diseñada para ser absorbida de forma óptima desde el tracto gastrointestinal y conseguir niveles en sangre o plasma estacionarios. Aquí, de nuevo, una simple cápsula de gelatina o una píldora o cápsula revestida entérica, diseñada para la distribución óptima a un pH dado, es una formulación familiar para los practicantes expertos en la materia. Los compuestos químicos usados extensivamente para el recubrimiento entérico son acetato ftalato de celulosa,
10 copolímeros de éster del ácido metacrílico con grupos ácidos ionizables y ftalato acetato de polivinilo. Los ingredientes de recubrimiento convencionales se venden ampliamente con la marca comercial Eudragit® (Degussa Chemicals, Inc.). Las formas de dosificación recubiertas con polímeros de ácido metacrílico se disuelven en el íleo a aproximadamente pH 6,8 y en el íleo terminal y el ciego a aproximadamente pH 7,2. En general, se prefieren espesores de recubrimiento de aproximadamente 25 a 200 μm y especialmente de 75 a 150 μm usando
15 aproximadamente de 3 a 25 mg, preferentemente de 8 a 15 mg de material de recubrimiento ácido por cm^2 de superficie de comprimido o cápsula. El espesor de recubrimiento preciso, sin embargo, dependerá de las características de solubilidad del material usado y del sitio a tratar.

[0054] Las indicaciones terapéuticas para las que una formulación sistémica puede ser beneficiosa incluyen
20 irritación, picor y dolor a partir de diversas formas de patología. Por ejemplo, el prurito sistémico ocurre frecuentemente en pacientes que experimentan diálisis renal y en pacientes con ciertas formas de fallo hepático. Se cree que ciertas sustancias endógenas (por ejemplo, péptidos de encefalina, ácidos biliares) no se aclaran o liberan adecuadamente durante la disfunción del riñón o el hígado, y estas sustancias actúan entonces sobre las terminaciones nerviosas para producir un picor generalizado. La farmacoterapia actual con antagonistas opioides,
25 tales como naltrexona, agonistas del receptor opioide kappa periférico, tales como nalfurafina, sustancias antagonistas P tales como odsanteron, agonistas del receptor cannabinoide, antihistaminas y otros compuestos químicos son de eficacia limitada en el tratamiento. El fundamento en esta solicitud es usar compuestos con propiedades refrescantes, para suministrar estos agentes al torrente circulatorio, y dirigir receptores sobre los nervios sensoriales y el epitelio para reducir la recepción sensorial nociva.

30

Aplicaciones Adicionales

[0055] Las composiciones de *N*-aril_s-hidroxialquiliden-*c*Carboxamida descritas aquí tienen las propiedades deseables de no irritación, seguridad y larga duración de acción. Los usos de una formulación que contiene las
35 realizaciones de la invención incluirían afecciones tales como agotamiento por calor y fatiga, irritación nasal y del ojo, trastornos de respiración obstructivos, trastornos del tracto urinario inferior, ardor de estómago, enfermedad del intestino irritable o síndrome del intestino irritable, prurito generalizado y dolor sistémico. El picor y el dolor son molestias sensoriales comunes asociadas con diversos trastornos, donde una lista en la que dicho agente activo está destinado al tratamiento de un trastorno incluye y se selecciona entre el grupo que consiste en dermatitis de
40 contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis crónica de las manos y los pies, dermatitis exfoliativa, dermatitis por estasis: liquen simple crónico; erupción del pañal; infecciones bacterianas incluyendo erisipelas, abscesos cutáneos, infecciones por sustancias necrotizantes, foliculitis, furúnculos, hidradenitis supurante, carbúnculos, infecciones paroniquiales, eritrasma; infecciones fúngicas incluyendo infecciones por dermatofitos, infecciones por levaduras, infecciones por parásitos, infecciones virales, trastornos de los folículos pilosos y
45 glándulas sebáceas, acné, rosácea, dermatitis perioral, enfermedad papular con escamas, psoriasis, pitiriasis rosada, liquen plano, pitiriasis rubra pilaris, tumores benignos, lunares, queratosis seborreica, queloide; tumores malignos, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi; reacciones a la luz del sol, quemaduras solares, fotosensibilidad, pénfigo, vitíligo, albinismo, hiperpigmentación inducida por fármaco, ictiosis, callosidades, queratosis actínica, llagas por presión, eritema multiforme, eritema
50 nodoso. Se incluyen trastornos no dermatológicos que responden a una administración tópica/transdérmica/oral de un agente activo, tal como dolor localizado, dolor generalizado, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor articular, dolor muscular, dolor de la espalda, dolor cardiaco, dolor reumático, artritis, osteoartritis, lesiones del tejido blando agudas y lesiones deportivas, dolor pélvico, síndrome premenstrual (PMS), dismenorrea, endometriosis y vulvodinia, vaginitis por candida, herpes simple, úlceras y verrugas genitales, dispareunia y vaginismo, abscesos/fistulas y
55 verrugas anales, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedad de Crohn, hemorroides, aftas perianales, fisuras anales, enfermedades de transmisión sexual y enfermedades infecciosas vaginales y genitales transmitidas por vía no sexual.

EJEMPLOS

60

[0056] Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención como se describe en el presente documento.

Ejemplo 1

- [0057]** Las carboxamidas *N*-aciladas pueden sintetizarse haciendo reaccionar un ácido carboxílico con cloruro de tionilo, y después conjugando el cloruro ácido con la amina apropiada. Este es un procedimiento químico general familiar para los practicantes de la técnica, y puede conseguirse sin excesiva experimentación. Para preparar un conjugado de este descubrimiento mostrado por la Fórmula 1, el ácido carboxílico elegido, por ejemplo, puede ser ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico, el enantiómero preferido. Este compuesto químico se conoce también como WS-1, y puede sintetizarse a partir de metanol o adquirirse de firmas comerciales. El WS-1 puede hacerse reaccionar con cloruro de tionilo para formar el reactivo cloruro de *p*-mentolo, o puede hacerse reaccionar directamente *in situ* con el conjugado de amina deseado (es decir, el vasoconstrictor). El producto conjugado resultante mostrado por la Fórmula 1, normalmente un sólido cristalino blanco, puede purificarse entonces por cromatografía en columna y aislarse por evaporación del disolvente. Estos son procedimientos convencionales del laboratorio de química orgánica.
- 15 **[0058]** Muchas arilhidroxialquilaminas sustituidas pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO. Por ejemplo, fenilefrina HCl, metanofrina HCl, isoproterenol HCl, norepinefrina HCl y octopamina HCl se muestran en el catálogo 2005-2006 de Aldrich. El cloruro de ácido se hace reaccionar con la arilhidroxialquilamina apropiada para formar las *N*-aril_shidroxialquilden-*c*Carboxamida deseada.

20 Ejemplo 2

*Síntesis de [2'-hidroxi-2'-(3'-hidroxifenil)-etil]-*N*-metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico (compuesto de la invención)*

- 25 **[0059]** El L-fenilefrina HCl (clorhidrato de ((*R*)-(-)-3-(1-hidroxi-2-metilamino-etil)-fenol) se adquirió en Aldrich Chemicals, Co., Milwaukee, Wisconsin. Se disolvieron 1,0 gramos en 28 ml de éter dietílico y 1 ml de agua destilada doble y se enfrió a 0 °C. Se añadió un pellizco del catalizador de diaminopirimidina. Después se añadieron 1,90 ml de cloruro de *p*-mentolo, gota a gota, seguido de 2 ml de trietilamina. Aparecieron grumos de precipitado blanco en la mezcla, que se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se disolvió con acetato de etilo, se lavó con agua destilada doble y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se evaporó después a presión reducida para producir el producto final (1,8 g), que cristalizó a temperatura ambiente. La masa molecular esperada se confirmó después por espectroscopía de masas, y el espectro de absorción por resonancia magnética nuclear. A este compuesto se le dio el código CPS-195.

35 *Procedimientos de Bioensayo*

- [0060]** Para el bioensayo de CPS-195 sobre la piel, el CPS-195 se agitó y disolvió en una pomada Aquaphor® líquida caliente, para producir concentraciones de pomada de 0,24, 0,5, 1 y 2% en peso/volumen. Después de enfriarlo, de 50 a 80 mg de la pomada sólida se pusieron en la punta de un palito de plástico y se aplicaron a la piel, por encima del labio superior, sobre el surco sublabial, y lateral respecto al surco sublabial hasta los pliegues nasolabiales, de los sujetos de ensayo, y se registraron el comienzo y la duración de las sensaciones refrescantes. Análogamente, los compuestos de referencia CPS-179, CPS-190 y CPS-192 se formularon y ensayaron, y los resultados se muestran en la Figura 1. Cada uno de los compuestos produjo refrigeración sobre la piel del labio superior, con una duración de la acción de más de 1 hora.

- 45 **[0061]** La intensidad de la sensación subjetiva en la piel se valora como 0, 1, 2 ó 3, siendo 0 sin cambio, 1 ligero frescor, frío u hormigueo, 2 como una señal clara de frescor, frío u hormigueo y 3 como un frío o enfriamiento intenso. El intervalo para registrar las sensaciones son intervalos de 5 minutos, hasta que se obtienen dos ceros sucesivos. Los resultados son valores promediados de 4 a 6 ensayos diferentes en el mismo individuo. Los datos se representaron usando SigmaPlot (Systat Software, Point Richmond CA) y una función de suavizado con un exponencial negativo se usó para el análisis y ajuste estadístico de los resultados.

- 55 **[0062]** El comienzo de la acción del fármaco se tomó como el tiempo para alcanzar 2 unidades de intensidad de frescor, y la desviación de la acción del fármaco era el tiempo cuando la intensidad de frescor caía por debajo de 1,5, después de haber sobrepasado previamente las 2 unidades. La duración de la acción de enfriamiento se define como el tiempo de desviación menos el tiempo de comienzo, que en este caso era como promedio 2 minutos. La calidad de la sensación también se observó, tal como frescor refrescante, o frío, o si la sensación iba acompañada de irritación (escozor o quemazón). La calidad de la sensación no se clasificó para intensidad.

- 60 **[0063]** El CPS-195 produce sensaciones de frescor y frío sobre la piel del labio superior, con una duración de acción de 1,2, 1,8, 2,4 y 5,2 horas para las cuatro concentraciones (0,25, 0,5, 1 y 2%) ensayadas. En comparación con los compuestos de referencia CPS-179, CPS-190 y CPS-192, era el más potente.

- [0064]** La colocación de 2 mg de CPS-195 sobre la superficie dorsal de la lengua dio como resultado una

sensación refrescante agradable dentro de la cavidad oral, que duraba durante un periodo sorprendentemente largo de más de 4 horas. El comienzo del enfriamiento era de 3 a 5 minutos, pero una vez que el efecto estaba establecido, toda la cavidad oral y las superficies faríngeas (oro-, laringo- y naso-faringe) se sintieron frías. No había sabores significativos, tales como amargor o salado, asociados con CPS-195 y las sensaciones de fresco/frío eran

5 agradables y no aversivas.

[0065] El CPS-195 se formuló como un comprimido al 3% p/p en Ludipress®, un excipiente de compresión directa de disgregación rápida fabricado por BASF Corp. El tamaño del comprimido era de 60 mg, de manera que cada unidad contenía 1,8 mg de CPS-195. En individuos normales, este comprimido, cuando se ponía sobre la superficie de la lengua producía los efectos descritos en el párrafo anterior para el polvo. En un individuo con irritación de

10 garganta y tos, el comprimido de CPS-195 reducía la irritación de garganta y un efecto antitusivo potente que duraba durante 24 horas. La acción prolongada del comprimido de CPS-195 era inusual e indicada que tenía múltiples aplicaciones en terapia. Por ejemplo, aplicado sobre las membranas de la mucosa de la cavidad oral puede suavizar las molestias de la faringitis/laringitis, mucositis oral, úlceras orales y dolor facial idiopático. En la faringe y las vías respiratorias superiores, el CPS-195 puede usarse para reducir o tratar la tos, asma y enfermedad pulmonar

15 obstructiva crónica. Sobre la piel, el CPS-195 puede usarse para tratar molestias por acné grave, eccema, úlceras diabéticas y similares.

[0066] Los parámetros ADME de CPS-195 se calcularon y los resultados mostraban que es un candidato adecuado para ser un fármaco antinociceptivo tópico o sistémico. No se espera que ocurra toxicidad, puesto que la

20 fenilefrina (parte del conjugado) se conoce como una medicación sin receta médica, usada como vasoconstrictor para la superficie del ojo y como descongestivo sobre las membranas nasales. La síntesis de CPS-195, dependiendo del sustrato de partida, puede generar dos enantiómeros con respecto al carbono asimétrico en el grupo alquilideno (-R'). Los fármacos descritos en la presente memoria pretenden abarcar, cuando sea aplicable, todos y cada uno de los enantiómeros, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, solvatos, diferentes

25 formas físicas (por ejemplo, sólidos cristalinos, sólidos amorfos), metabolitos y similares.

[0067] Los agonistas α -adrenérgicos ópticamente puros y otros simpaticomiméticos se conocen y describen en la técnica; véase, por ejemplo, Patil et al., 1975, "Molecular geometry of adrenergic drug activity", Pharmacological Reviews, Vol. 26, pág. 326-392 y en la Patente de Estados Unidos N° 6.664.424 (Booth et al., 16 de diciembre de

30 2003).

[0068] Otros compuestos contemplados para conjugación con cloruro de p-mentolilo incluyen octopamina, metoxamina, metanefrina, pseudofredrina y entidades tales como t-butil-4-aminobenzoato, (R)-(-)-t-butilamino-1-feniletanol y (S)-(+)-t-butilamino-1-feniletanol, todos los cuales están disponibles en Aldrich Chemical Co.

35 Ejemplo 3

[0069] Un número de compuestos se sintetizaron o simularon para evaluar la importancia de la adición del grupo hidroxialquilideno a parámetros farmacocinéticos. Se usaron varios programas para simulación, incluyendo un

40 programa log P diseñado por el Colegio de Químicos de la Universidad de California en Berkeley. Los datos en las Tablas 2 y 3 están basados en programas de análisis ADME para Simulation-Plus (Lancaster, California). Este programa usa los parámetros descritos en Crivori et al., 2000, "Predicting blood-brain barrier penetration from molecular structure", J. Med. Chem., Vol. 43, pág. 2204-2216 para estimar el paso del fármaco a través de la BBB.

45 Ejemplo 4

[0070] La presencia de un grupo fenilo aumenta el log P, reduce la solubilidad en agua y, la mayoría de los compuestos, cruzan fácilmente la BBB (véase la Tabla 2). La presencia de una función ácida, tal como ácido sulfónico o ácido salicílico, aumentará la unión a proteína y reducirá la entrada en el cerebro; sin embargo, dichas

50 funciones ácidas reducirán la actividad biológica. CPS-125, una sulfonamida, tiene las propiedades deseadas de buena actividad biológica y ausencia de penetración de la BBB. La presencia de una función hidroxialquilo en el fenilo, junto con otra función polar, tal como cualquiera de acetilo o hidroxilo, reducirá el paso a través de la BBB. Por otro lado, la función metoxi no es suficientemente polar para evita el paso.

Código	Sustituyentes en Y	log P	Solubilidad en Agua	Entrada BBB	% de unión a proteína
CPS-152	4'-CH ₂ SO ₃ H	2,71	0,500	baja	93
CPS-146	2'-OH, 4'-C(=O)-NH ₂	3,06	0,068	alta	49
CPS-129	3'-OH, 4'-SO ₂ NH-pirimidina	3,64	0,022	baja	89

Código	Sustituyentes en Y	log P	Solubilidad en Agua	Entrada BBB	% de unión a proteína
CPS-131	2'-CH ₂ OH, 4'-C(=O)-CH ₃	3,10	0,050	baja	64
CPS-132	2'-OH, 4'-CH ₂ OH	3,15	0,110	baja	48
CPS-133	3'-CH ₂ OH, 4'-O-CH ₃	3,46	0,070	alta	64
CPS-134	4'-CH ₂ OH	3,58	0,050	alta	68
CPS-141	3'-OH, 4'-C(=O)-CH ₃	3,68	0,013	alta	53
CPS-147	4'-SO ₃ -CH ₃	3,71	0,088	alta	62
CPS-140	4'-C(=O)-CH ₃	3,85	0,010	alta	68
CPS-125	4'-SO ₂ NH-pirimidina	3,86	0,017	baja	96
CPS-149	2'-OH, 4'-C(=O)-OH	4,31	0,052	baja	88
CPS-309	2'-O-CH ₃ , 4'-O-CH ₃	4,34	0,006	alta	50
WS-12	4'-O-CH ₃	4,39	0,008	alta	68
CPS-306	4'-O-CH ₂ -CH ₃	4,85	0,004	alta	70
CPS-111	4'-C(=O)-OCH ₂ -CH ₃	4,90	0,004	alta	67
CPS-310	4'-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	5,39	0,002	alta	72
CPS-308	4'-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5,93	0,001	alta	74

[0071] En la tabla anterior, BBB denota la barrera hematoencefálica; la solubilidad en agua se cuantifica en unidades de mol/l; y log P = log del coeficiente de reparto octanol/agua. Estos parámetros se obtuvieron usando un programa de análisis informático comercial para predicción ADMET.

5

[0072] Todos los compuestos de la Tabla 2 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 5

10 **[0073]** Como se muestra en la Tabla 3, la presencia de un grupo hidroxialquilideno en -R'- y uno o más grupos polares (hidroxialquilo, hidroxilo o acetilo) en el anillo de arilo disminuye la probabilidad de paso a través de la BBB. Como se ilustra mediante la Figura 1, CPS-179, CPS-190, CPS-192 y CPS-195 produjeron sensación de frescor sobre la piel del labio superior, con una duración de acción de más de 1 hora a concentraciones del 0,5% de pomada. Los parámetros ADME para estos compuestos químicos (Tabla 3), y el valor log P calculado de menos de 15 3,5, son favorables para la penetración tópica en dianas tisulares. La unión a proteína no es un factor significativo que afecte a la distribución de estos compuestos. De esta manera, CPS-179, CPS-190, CPS-192 y CPS-195 se consideraron adecuados como candidatos para el desarrollo como agentes antinociceptivos.

[0074] Todos los compuestos de la Tabla 3 son ejemplos de referencia, excepto CPS-195.

20

Código	R'	R''	Sustituyentes en Y	log P	Solubilidad en Agua	Entrada en la BBB	% de unión a proteína
CPS-177	-CH ₂ -CH(OH)-	-H	4''-CH ₂ OH	2,71	0,265	baja	68
CPS-190*	-CH ₂ -CH(OH)-	-CH ₃	3'',4''-OH	2,57	0,361	baja	52
CPS-178	-CH ₂ -CH (CH ₂ OH)-	-H	3''-CH ₂ OH, 4''- C(=O)-CH ₃	2,83	0,256	baja	67

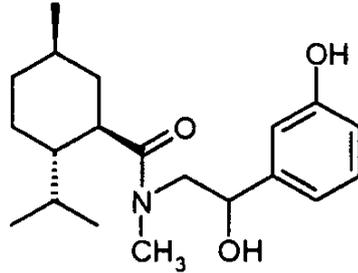
Tabla 3 R-CO-N(R'')-R'-Y (R es (1R,2S,5R)-2-isopropilo-5-metilo-ciclohexilo e Y es fenilo)							
Código	R'	R''	Sustituyentes en Y	log P	Solubilidad en Agua	Entrada en la BBB	% de unión a proteína
CPS-191*	-CH ₂ -CH(OH)-	-CH ₃	3''-CH ₂ -CH ₂ OH, 4''-C(=O)-CH ₃	2,83	0,165	baja	44
CPS-179	-CH ₂ -CH (CH ₂ OH)-	-H	4''-C(=O)CH ₃	2,98	0,066	baja	68
CPS-192	-CH ₂ -CH(OH)-	-H	3''-OH	2,98	0,228	baja	33
CPS-193*	-CH ₂ -CH(OH)-	-CH ₃	3''-OCH ₃ , 4''-C (=O)-CH ₃	3,05	0,074	baja	35
CPS-194*	-CH ₂ -CH(OH)-	-CH ₃	3''-OH, 4''- OCH ₃	3,06	0,161	baja	50
CPS-180	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-H	3''-CH ₂ OH, 5''- CH ₂ OH	3,26	0,270	baja	70
CPS-195*	-CH ₂ -CH(OH)-	-CH ₃	3'',4''-OH	3,29	0,317	baja	32
CPS-183	-CH(CH ₂ OH)-	-H	ninguna	3,41	0,070	alta	72
CPS-185	-CH ₂ -CH ₂ -	-H	2''-CH ₂ OH, 5''- OH	3,55	0,252	baja	68
CPS-186	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-H	3''-CH ₂ OH, 4''- C(=O)-CH ₃	3,57	0,073	baja	69
CPS-196*	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₃	3'',4''-OH	3,76	0,051	alta	48
CPS-187	-CH ₂ -CH ₂ -CH (OH)-	-H	ninguna	3,85	0,086	alta	73
CPS-197*	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₃	3''-CH ₂ -CH ₂ OH	3,85	0,086	alta	27

* Los compuestos con asterisco en la primera columna están *N*-metilados (es decir R'' = -CH₃). En la tabla anterior, BBB denota la barrera hematoencefálica; la solubilidad en agua se calcula en unidades de mol/l; y log P = log coeficiente de reparto octanol/agua. Estos parámetros se obtuvieron usando un programa de análisis informático comercial para la predicción ADMET.

[0075] En resumen, el inventor ha descubierto que la *N*-acilación de fármacos simpaticomiméticos, de actuación directa e indirecta, con un farmacóforo refrescante, tal como carbonilo de *p*-mentano, aumenta la duración de la acción del fármaco. Se ha descubierto también que la introducción de una función hidroxialquilideno (por ejemplo, 5 hidroximetilideno o hidroxietilideno) en un farmacóforo molecular de un agente refrigerante tiene el efecto beneficioso de reducir la probabilidad de que esta molécula cruce la barrera hematoencefálica. Otros grupos funcionales que potencian la polaridad son hidroxilo y acetilo, pero no alcoxi. De esta manera, la incorporación de un grupo hidroxialquilideno permite que el fármaco se administre en un medio hidrófilo para aplicaciones tópicas y aumenta la versatilidad para aplicaciones clínicas. La administración tópica al revestimiento de las vías respiratorias superiores es de especial interés. Las percepciones en los parámetros moleculares de la farmacocinética se utilizan para la selección de candidatos de fármaco antinociceptivo ideales.

REIVINDICACIONES

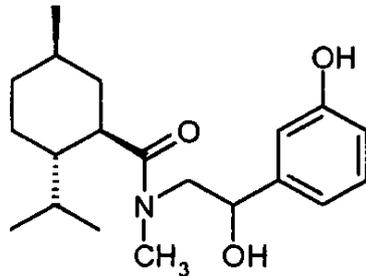
1. Un compuesto para su uso en un método de tratamiento de molestias sensoriales, en el que dicho compuesto es



5 [2'-hidroxi-2'-(3''-hidroxifenil)-etil]-*N*-metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la molestia sensorial es picor.

3. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de molestias sensoriales, en el que dicho compuesto es:



[2'-hidroxi-2'-(3''-hidroxifenil)-etil]-*N*-metil-amida del ácido 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxílico

4. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la molestia sensorial es picor.

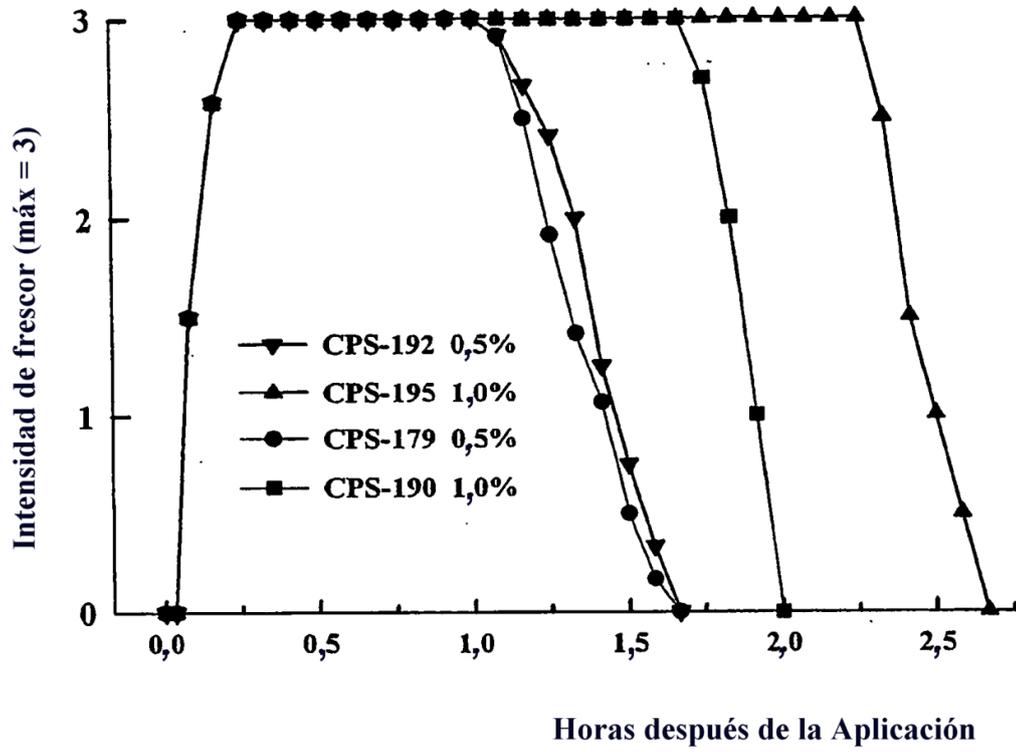
5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho medicamento comprende dicho compuesto transportado por un vehículo de administración.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad del 0,1% al 2% en peso de dicho vehículo de administración.

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho medicamento es un medicamento para administración tópica.

25

FIGURA 1



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 4193936 A, Watson [0007]
- US 4248859 A, Rowsell [0007]
- US 4318900 A, Rowsell [0007]
- US 6919348 B, Wei [0010]
- US 20050059639 A [0011]
- US 20050159394 A [0011]
- US 20050187211 A [0011]
- WO 2006103401 A [0011]
- WO 2005020897 A2 [0012]
- US 6664424 B, Booth [0067]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **WATSON et al.** New compounds with the menthol cooling effect. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1978, vol. 29, 185-200 [0007]
- **BIERMAN.** Therapeutic Uses of Cold. *J. Amer. Med. Assoc.*, vol. 157, 1189-1192 [0038]
- Chemical structures and main clinical uses of important sympathomimetic drugs. **GOODMAN ; GILMAN et al.** *Pharmacological Basis of Therapeutics.* 240-241 [0042]
- **CRIVORI et al.** Predicting blood-brain barrier penetration from molecular structure. *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 2204-2216 [0047] [0069]
- **PATIL et al.** Molecular geometry of adrenergic drug activity. *Pharmacological Reviews*, 1975, vol. 26, 326-392 [0067]