

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 325**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2009 E 09717773 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2323644**

54 Título: **Bencenopropanamida N-sustituida o derivados de bencenopropenamida para su uso en el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**06.03.2008 GB 0804213**

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

**09.10.2014**

73 Titular/es:

**NOVAREMED LTD. (100.0%)**

**1 Azrieli Center  
67021 Tel Aviv, IL**

72 Inventor/es:

**KAPLAN, ELIAHU**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 505 325 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

Bencenopropanamida N-sustituída o derivados de bencenopropenamida para su uso en el tratamiento del dolor

5 La presente invención se refiere al tratamiento o la profilaxis del dolor y proporciona un método para tratar o prevenir el dolor así como el uso de determinados compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis del dolor en seres humanos y animales no humanos.

10 El dolor es una respuesta experiencial de múltiples facetas o de múltiples dimensiones, a una variedad de estados de estímulo. El dolor se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en función de tal daño”.

15 El dolor en animales es frecuentemente el resultado de nocicepción, es decir, actividad en el sistema nervioso que resulta de la estimulación de nociceptores. El dolor neuropático se diferencia del dolor nociceptivo en que éste implica daño al nervio dando como resultado sensación de dolor. En el dolor central, el dolor se genera en el cerebro a partir de alguna forma de lesión. Ocasionalmente, el dolor puede ser psicogénico, es decir, producido por enfermedad mental.

20 El dolor puede ser agudo o crónico. El dolor agudo se produce habitualmente por daño, infección y/o inflamación de tejido blando entre otras causas. El dolor agudo sirve para alertar tras una lesión o disfunción del organismo. El dolor crónico puede no tener causa evidente o puede producirse por una enfermedad o desequilibrio en desarrollo. El dolor crónico se define como la enfermedad del dolor; su origen, duración, intensidad y síntomas específicos pueden variar.

25 La experiencia de dolor fisiológico puede agruparse según el origen y los nociceptores relacionados. El dolor cutáneo se produce por lesión a la piel o tejidos superficiales. Los nociceptores cutáneos terminan justo por debajo de la piel, y debido a la alta concentración de terminaciones nerviosas, producen un dolor localizado bien definido de corta duración. Los ejemplos de lesiones que producen dolor cutáneo incluyen cortes con papel, cortes menores, quemaduras (de primer grado) menores y laceraciones. El dolor somático se origina a partir de ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos y nervios. Se detecta con nociceptores somáticos. La escasez de receptores de dolor en estas áreas produce un dolor sordo, mal localizado de mayor duración que el dolor cutáneo; los ejemplos incluyen esguinces y fracturas de huesos. El dolor miofascial se produce habitualmente por puntos desencadenantes en músculos, tendones y fascia y puede ser local o referido. El dolor visceral se origina a partir de las vísceras u

30 órganos del organismo. Los nociceptores viscerales están ubicados dentro de los órganos y cavidades internas del organismo. La escasez aún mayor de nociceptores en estas áreas produce un dolor que es habitualmente más intenso y de mayor duración que el dolor somático. El dolor visceral es extremadamente difícil de localizar, y varias lesiones al tejido visceral muestran dolor “referido”, donde la sensación se localiza en un área completamente no relacionada con el sitio de la lesión. El dolor de miembro fantasma, un tipo de dolor referido, es la sensación de dolor de un miembro que se ha perdido o para el que una persona ya no recibe señales físicas. El dolor neuropático puede producirse como resultado de lesión o enfermedad al propio tejido nervioso. Esto puede alterar la capacidad de los nervios sensitivos para transmitir información correcta al tálamo, y por tanto el cerebro interpreta estímulos dolorosos aun cuando no existe causa psicológica desconocida obvia para el dolor.

45 El dolor agudo se trata habitualmente de manera simultánea con productos farmacéuticos o técnicas apropiadas para eliminar la causa y productos farmacéuticos o técnicas apropiadas para controlar la sensación de dolor, comúnmente analgésicos.

50 Los analgésicos se incluyen en tres categorías: analgésicos opioides (narcóticos), analgésicos no opioides y analgésicos adyuvantes. Los analgésicos opioides son analgésicos potentes que están químicamente relacionados con la morfina. Sin embargo, los opioides tienen muchos efectos secundarios, que pueden producirse más probablemente en personas con determinados trastornos: insuficiencia renal, un trastorno del hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), demencia u otro trastorno cerebral. Somnolencia, estreñimiento, náuseas, vómito y picazón son comunes cuando se inicia un tratamiento con opioides. Además de la morfina, los analgésicos opioides conocidos en el momento de redactar este documento incluyen codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, oxicodona, oximorfona, pentazocina y propoxifeno.

60 También se dispone de una variedad de analgésicos no opioides en el momento de redactar este documento. A menudo son eficaces para el dolor de leve a moderado. La mayoría de analgésicos no opioides se clasifican como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un ejemplo de un analgésico que no es un AINE es el acetaminofeno, que se conoce comúnmente como paracetamol. El acetaminofeno no tiene sustancialmente propiedades antiinflamatorias.

65 Los AINE se usan para tratar dolor de leve a moderado y pueden combinarse con opioides para tratar dolor de moderado a intenso. Los AINE no sólo alivian el dolor, sino que también reducen la inflamación que a menudo acompaña y empeora el dolor. Aunque se usan ampliamente, los AINE también pueden tener efectos secundarios,

algunas veces graves, incluyendo problemas en el tracto digestivo, problemas de hemorragias, problemas relacionados con retención de fluidos y aumento del riesgo de trastornos del corazón y de vaso sanguíneo. Los AINE actuales incluyen aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, inhibidores de cox-2 tales como celecoxib, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal, salsalato, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina.

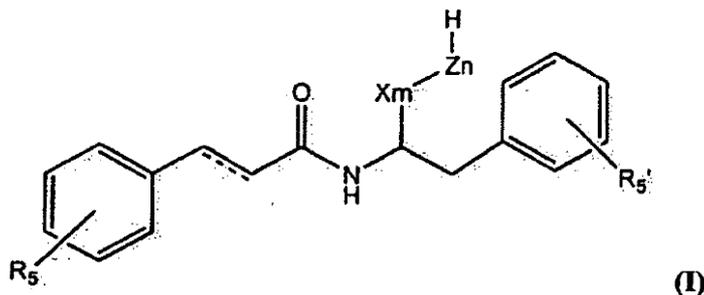
Los analgésicos adyuvantes incluyen antidepresivos tales como, por ejemplo, imipramina, amitriptilina, bupropión, desipramina, fluoxetina y venlafaxina; anticonvulsivos (tales como carbamazepina, gabapentina y pregabalina) y anestésicos locales orales y tópicos.

En el tratamiento del dolor crónico, se usa a menudo la "Escalera Analgésica de Tres Peldaños" desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. Para el dolor leve, pueden emplearse acetaminofeno, aspirina u otros AINE. Para el dolor de leve a moderado, se emplean opioides semanales tales como codeína y dihidrocodeína en combinación con acetaminofeno, aspirina u otros AINE. En el caso de dolor de moderado a intenso, pueden administrarse opioides fuertes tales como morfina, diamorfina o fentanilo, hidromorfona, metadona, oxycodona o fenazocina en combinación con acetaminofeno, aspirina u otros AINE.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos alternativos para el tratamiento o la profilaxis del dolor. En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar AINE alternativos para el tratamiento o la profilaxis del dolor y para reducir la inflamación. De manera deseable, los compuestos de la invención deben no tener o no tener sustancialmente actividad sobre el sistema nervioso central.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método alternativo para el tratamiento o la prevención del dolor.

Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan por tanto compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, compuestos que pueden representarse por la fórmula general I a continuación:



en la que:

la línea discontinua representa un enlace sencillo o uno doble; y  $R_5$  y  $R_{5'}$  son independientemente -H, -OH o -OR<sub>6</sub>, donde  $R_6$  es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado;

X es -O-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O-;

Z es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O-; m es 1; y n es un número entero de 1-50.

De manera adecuada, dichos compuestos pueden ser los enantiómeros S de los compuestos representados por la fórmula I anterior. La invención también comprende el uso de los hidratos y sales farmacéuticamente aceptables respectivos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis del dolor agudo o crónico. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para el tratamiento del dolor nociceptivo tal como, por ejemplo, dolor cutáneo, dolor somático, dolor miofascial, dolor visceral, dolor del miembro fantasma o dolor neuropático. Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de cefaleas o migraña. Los compuestos pueden usarse solos o en combinación con acetaminofeno u otro AINE para el tratamiento del dolor crónico leve o conjuntamente con opioides débiles o fuertes para el tratamiento del dolor moderado o intenso.

Los compuestos de la invención también pueden emplearse en el tratamiento o la profilaxis del dolor neuropático y pueden usarse conjuntamente con uno o más antidepresivos o medicamentos antiepilépticos tales como, por ejemplo, gabapentina o pregabalina.

Según otro aspecto de la presente invención por tanto, se proporciona uno o más compuestos para tratar o prevenir el dolor en un paciente humano o animal no humano, compuestos que se administran a dicho paciente que los necesita en una cantidad eficaz terapéutica.

5 Para un paciente humano, puede administrarse de manera adecuada una dosis diaria de 1,0 mg a 15 g de dicho uno o más compuestos en forma pura, sustancialmente pura o parcialmente pura tal como se describe en más detalle a continuación. Los compuestos pueden administrarse bajo la supervisión de un médico en una cantidad suficiente para conseguir un tratamiento del dolor eficaz. En algunas realizaciones, puede ajustarse la dosis diaria de dicho uno o más compuestos para determinar tal cantidad eficaz. Dicha dosis diaria puede comprender de  
10 aproximadamente 5,0 mg a 1 g, normalmente de aproximadamente 5 mg a 500 mg. En algunas realizaciones, dicha dosis puede comprender de 10 mg a 100 mg al día de dicho uno o más compuestos. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de una a cuatro veces al día.

15 Dicho uno o más compuestos pueden administrarse por vía parenteral, por vía transdérmica, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía intradérmica, por vía intranasal, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intraventricular o por vía rectal. Preferiblemente, el uno o más compuestos se administran por vía oral.

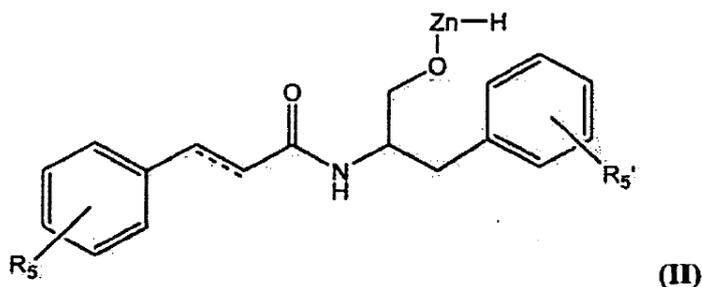
Opcionalmente, el uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o separada con al menos un analgésico opioide, antidepresivo o medicamento antiepiléptico. Alternativamente, el uno o más compuestos de la invención pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o separada con uno o más de otros AINE o acetaminofeno.

25 Aún en otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor. Dicho medicamento puede fabricarse para la administración conjunta con uno o más de acetaminofeno, otro AINE, un opioide, un antiepiléptico o un antidepresivo.

30 Ventajosamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son eficaces para reducir o prevenir la inflamación. También se ha encontrado que los compuestos de la invención no tienen o no tienen sustancialmente (es decir, dentro de límites aceptables) un efecto perjudicial sobre el sistema nervioso central.

En realizaciones preferidas, X puede ser -CH<sub>2</sub>O-.

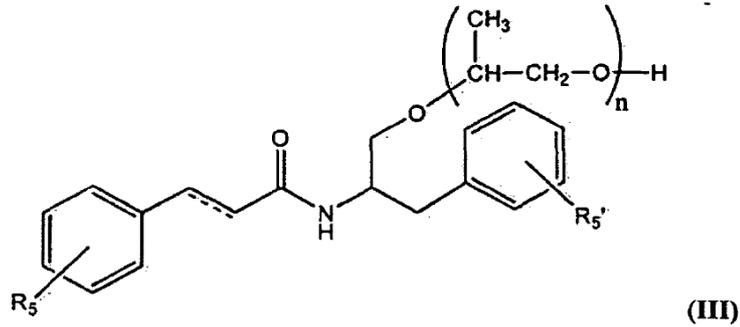
35 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención pueden representarse por la fórmula general II a continuación:



40 en la que n, Z, R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' son tal como se definieron anteriormente.

Z puede ser -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>O-.

45 En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden representarse por tanto por la fórmula general III a continuación:



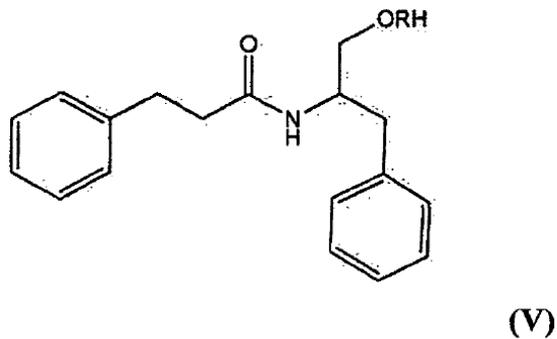
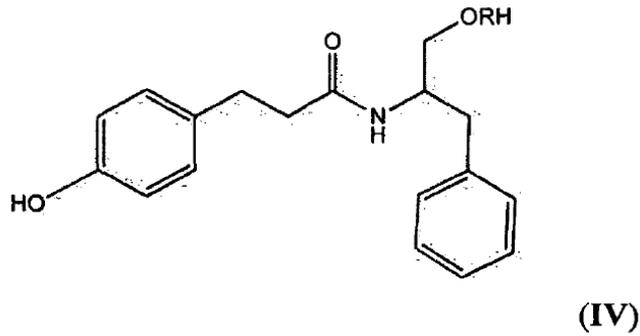
en la que n, R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' son tal como se definieron anteriormente.

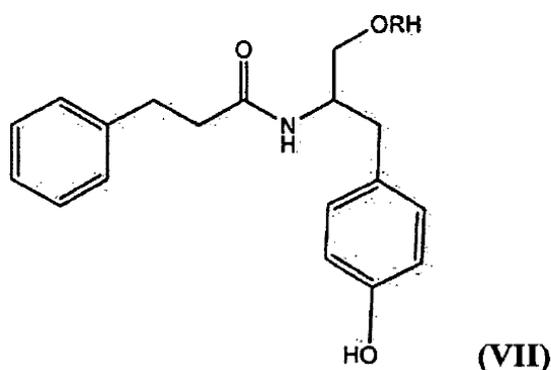
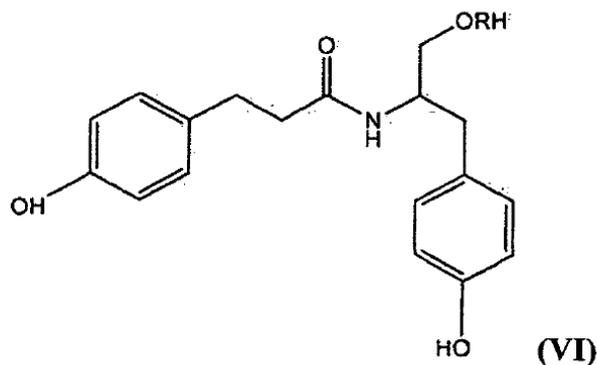
5 R<sub>5</sub> puede ser H. Alternativamente, R<sub>5</sub> puede ser OH.

R<sub>5</sub>' puede ser H. Alternativamente, R<sub>5</sub>' puede ser OH.

10 De manera adecuada, n puede ser un número entero desde 1-50, preferiblemente de 1-25. Por ejemplo, n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25. Ventajosamente, n puede ser 5-9 ó 6-8, por ejemplo, 7 o de 1 a 3, por ejemplo, 1 ó 2.

15 Alternativamente, los compuestos de la invención pueden ser los enantiómeros S de los compuestos representados por las fórmulas generales IV, V, VI y VII a continuación:





5 en las que R es un polímero de polialquilenglicol que tiene n unidades, en el que n es tal como se definió anteriormente, particularmente n = 1-50, en el que el polímero de polialquilenglicol es un polímero de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O-.

De manera adecuada, dicho polímero de polialquilenglicol puede ser poliisopropilenglicol.

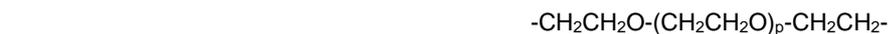
10 Se dan a conocer en detalle a continuación métodos de síntesis adecuados para obtener y purificar los compuestos de la presente invención. Sin embargo, debe ser evidente para un experto en la técnica que los compuestos pueden prepararse usando cualquier otro método de síntesis factible.

15 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse como conjugados de polialquilenglicol (PAG). Los polímeros que pueden usarse para tal conjugación incluyen poli(etilenglicol) (PEG), también conocido como poli(óxido de etileno) (PEO) y polipropilenglicol (incluyendo poliisopropilenglicol).

Un polialquilenglicol (PAG), tal como PEG, es un polímero lineal terminado en cada extremo con grupos hidroxilo:



El polímero anterior,  $\alpha,\omega$ -dihidroxi-poli(etilenglicol), también puede representarse como HO-PEG-OH, donde se entiende que el símbolo -PEG- representa la siguiente unidad estructural:



30 donde p puede oscilar entre 0 y aproximadamente 48. PEG puede usarse como metoxi-PEG-OH, o mPEG, en que un extremo terminal es el grupo metoxilo relativamente inerte, mientras el otro extremo terminal es un grupo hidroxilo que se somete a modificación química fácil. Además, PEG puede sustituirse por copolímeros al azar o de bloque de diferentes óxidos de alqueno (por ejemplo, óxido de etileno y óxido de propileno) que están estrechamente relacionados con PEG en su química.

Los polímeros de PAG pueden ser lineales o ramificados.

35 Debe entenderse que los compuestos de la invención comprenden un resto de PAG que puede incluir una mezcla de polímeros que tienen un número variable de unidades monoméricas. La síntesis de un compuesto de conjugado de PAG puede producir una población de moléculas con una distribución de Poisson del número de unidades

monoméricas por polímero en el conjugado. Por tanto, un compuesto según la invención que se describe que tiene un polímero de  $n = 7$  unidades monoméricas se refiere no sólo a los polímeros reales en esa población que está describiéndose que tiene  $n = 7$  unidades monoméricas, sino también a una población de moléculas, siendo el pico de la distribución 7 o próximo a 7. La distribución de unidades monoméricas en una población dada puede determinarse, por ejemplo, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o mediante espectrometría de masas (EM).

Aún en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, comprendiendo dicha composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención. Dicha composición puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, dicha composición también puede comprender acetaminofeno, uno o más de otros AINE, uno o más opioides débiles o fuertes, un antidepresivo o un agente antiepiléptico.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más de los compuestos de la invención en forma pura, sustancialmente pura o parcialmente pura. En algunas realizaciones, dicha forma sustancialmente pura puede comprender al menos el 95% en peso de dicho uno o más compuestos, por ejemplo, el 96% en peso, el 97% en peso, el 98% en peso o más del 99% en peso de dichos compuestos.

Dicha forma sustancial o parcialmente pura de dicho(s) compuesto(s) puede comprender además una proporción de polialquilenglicol libre tal como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG). Tal polialquilenglicol puede ser biológicamente activo por sí mismo. La longitud de cadena del polialquilenglicol libre puede oscilar entre 1-50, preferiblemente entre 1-25. En algunas realizaciones, dicho polialquilenglicol puede tener una longitud de cadena de 3, 7, 12 ó 17 unidades monoméricas. Dicho polialquilenglicol libre puede comprender una mezcla de diferentes longitudes de cadena. Por tanto, para una forma sustancialmente pura de dicho uno o más compuestos, dicha forma puede comprender hasta el 5% en peso de polialquilenglicol libre, por ejemplo, hasta el 4% en peso, el 3% en peso, el 2% en peso o menos del 1% en peso, siendo la cantidad total en dicha forma de dicho uno o más compuestos y dicho polialquilenglicol libre el 100% en peso.

Dicha forma parcialmente pura de dicho uno o más compuestos puede comprender aproximadamente el 5-60% en peso del uno o más compuestos según la invención y aproximadamente el 95-40% en peso de polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total el 100% en peso. Normalmente, dicha forma parcialmente pura puede comprender aproximadamente el 45-55% en peso de dicho uno o más compuestos y aproximadamente el 55-45% en peso de dicho uno o más polialquilenglicoles. Alternativamente, dicha forma puede comprender aproximadamente el 80-95% en peso de dicho uno o más compuestos y aproximadamente el 20-5% en peso de dicho(s) polialquilenglicol(es).

De manera adecuada, la composición de la invención puede formularse como una forma farmacéutica unitaria. Cada forma farmacéutica unitaria puede comprender toda o una fracción predeterminada de la cantidad de dosis diaria del uno o más compuestos de la invención, por ejemplo, una mitad o una cuarta parte de la cantidad de dosis diaria.

Por tanto, la composición puede formularse como un comprimido, una píldora, una cápsula, un polvo, gránulos, una disolución o suspensión parenteral estéril, un aerosol dosificado o pulverización líquida, gotas, una ampolla, un dispositivo de autoinyector, un supositorio, una crema o un gel. Dicha composición puede adaptarse para administración oral, enteral, parenteral, intratecal, intranasal, sublingual, rectal o tópica, o para administración mediante inhalación o insuflación. Se prefieren particularmente composiciones orales tales como comprimidos, píldoras, cápsulas u obleas.

Para preparar una forma farmacéutica sólida tal como un comprimido, dicho uno o más compuestos pueden mezclarse con uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo, componentes para preparación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, u otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla sustancialmente homogénea de dicho uno o más compuestos, de modo que dicho uno o más compuestos se dispersan uniformemente por toda la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Dicha composición de formulación previa sólida se subdivide entonces en formas farmacéuticas unitarias de la clase mencionada anteriormente, que pueden contener cada una desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del uno o más compuestos. Las formas farmacéuticas unitarias favorables contienen desde 1 hasta 500 mg, por ejemplo, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 300 ó 500 mg, del/de los compuesto(s).

Cuando se formula como un comprimido o píldora, dicho comprimido o píldora puede recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que permite la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, dicho comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Estos dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno

pase intacto al interior del duodeno o sea de liberación retardada. Se conoce una variedad de materiales en el uso en tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Alternativamente, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como una forma farmacéutica líquida para administración por vía oral o mediante inyección; por ejemplo una disolución acuosa, un jarabe aromatizado de manera adecuada, una suspensión acuosa u oleosa o una emulsión aromatizada con aceites comestibles tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como un elixir o un vehículo farmacéutico similar. Los agentes de dispersión o de suspensión  
10 adecuados para una suspensión acuosa incluyen gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

A continuación se facilita una descripción a modo de ejemplo únicamente con referencia a los dibujos adjuntos de realizaciones de la presente invención.

15 En los dibujos:

la figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de la placa caliente usando ratones Balb/c tras la administración del compuesto 18 de la invención a 100 µg/ratón, 1 µg/ratón y 0,01 µg/ratón;

20 la figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de la placa caliente usando ratones Balb/c tras la administración del compuesto 18 de la invención o imipramina;

25 la figura 3 es un histograma que muestra la reducción en la altura de edemas inducidos por carragenanos en ratas SD tras la administración del compuesto 18 de la invención;

la figura 4 es un histograma que muestra la reducción en el volumen de edemas inducidos por carragenanos en ratas SD tras la administración del compuesto 18 de la invención;

30 la figura 5 es un histograma que muestra el número de lameduras de pata de ratones Balb/c durante una primera fase neurogénica tras inyección intraplantar de formalina al 1% ("prueba de formalina");

35 la figura 6 es un histograma que muestra el número de lameduras de pata de ratones Balb/c durante una segunda fase de inflamación tras inyección intraplantar de formalina al 1%;

las figuras 7A-N son una serie de gráficos que ilustran respectivamente los siguientes resultados de una prueba de campo abierto tras la administración del compuesto 18 de la invención (0,1 mg/ratón, 0,5 mg/ratón; *i.p.*, -60 min) a ratones BALB/c:

40 A: distancia recorrida (cm)

B: velocidad media

45 C: duración total de inmovilidad

D: duración total de movilidad fuerte

E: ángulo de giro medio (grados)

50 F: velocidad angular (grados/s)

G: duración total de movimiento (%)

H: duración total de no movimiento (%)

55 I: frecuencia en la zona (zona 3)

J: frecuencia de alzado sobre las patas traseras

60 K: duración en la zona (zona 3)

L: frecuencia en la zona (zonas 2 + 3)

M: distancia recorrida (cm)

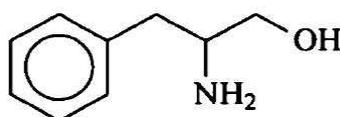
65 N: duración en la zona (zonas 2 + 3)

Síntesis de compuestos de polialquilenglicol

5 Los compuestos de polialquilenglicol se sintetizaron generalmente mediante la preparación del compuesto de alcohol apropiado (por ejemplo, uno de los compuestos descritos en la síntesis 1 o un derivado hidroxilado del mismo) seguido por conjugación del alcohol con un polímero de polialquilenglicol (PAG) (por ejemplo, polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG)) de la longitud deseada.

*Síntesis 1: compuesto 1 (fenilalaninol)*

10 Se añadieron 1,2 g de LiAlH<sub>4</sub> 32 mM a 2,3 g de HCl de éster etílico de fenilalanina 10 mM en 50 ml de éter seco. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH y se extrajo el producto de reacción con acetato de etilo. Tras la evaporación, se obtuvieron 0,8 g de compuesto 1, un aceite amarillo claro.



**1**

**C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO**

**Peso mol.: 151,21**

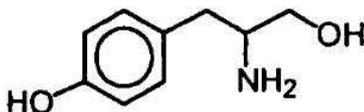
15 El compuesto 1 cristalizó dejándolo estar. Pf-70.

20 RMN de CDCl<sub>3</sub> 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, J = 10,5, 3,8 Hz) 3,40 (1H, dd, J = 10,5, 7,2 Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 13,2, 8,6 Hz)

RMN de acetona d<sub>6</sub> 7,30 (5H, m), 3,76 (1H, dt) 3,60 (1H, m) 3,30 (1H, t), 2,85 (2H, m). *Helv. Chim. Acta*, 31, 1617 (1948). Biels.-E3, vol. 13, pág. 1757.

*Síntesis 2: compuesto 2 (tirosinol)*

25



**C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>**

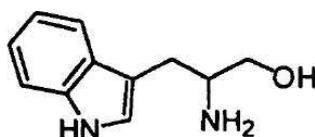
**Peso mol.: 167,21**

30 A 3 g de HCl de éster etílico de L-tirosina 12 mM en 50 ml de éter seco se le añadieron 1,2 g de LiAlH<sub>4</sub> 32 mM. Tras agitar 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH y se extrajo la reacción con acetato de etilo. La evaporación dio 1,1 g de un aceite amarillo claro, rendimiento del 54%, que cristalizó dejándolo estar. Pf-85.

RMN de CDCl<sub>3</sub> 7,20 (4H, AB q, J = 8,6 Hz), 3,50 (2H, m) 3,20 (1H, m), 2,81 (2H, m).

35 RMN de CDCl<sub>3</sub> de base libre de éster etílico de tirosina 7,0, 6,56 (4H, AB q, J = 8,8 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7, 0 Hz), 3,70, 3,0, 2,80 (3H, 12 línea ABXm), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz). *JACS* 71, 305 (1949). Biels. -E3, vol. 13, pág. 2263.

*Síntesis 3: compuesto 3 (triptofanol)*



**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O**

**Peso mol.: 190,24**

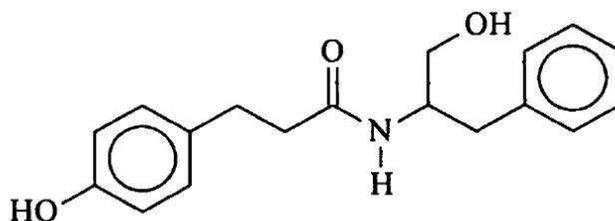
A 3 g de HCl de éster métilico de L-triptófano 12,9 mM en 50 ml de éter seco se le añadieron 1,2 g de  $\text{LiAlH}_4$  32 mM. Tras agitar 6 horas a temperatura ambiente se añadieron agua y KOH y se extrajo la reacción con acetato de etilo. La evaporación dio 1,23 g de aceite amarillo claro, rendimiento del 50%. Cristalizó dejándolo estar. Pf-65.

RMN de  $\text{CDCl}_3$  7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, J = 10,5, 3,8 Hz) 3,40 (1H, dd, J = 10,5, 7,2 Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 13,2, 8,6 Hz) J. Het. Chem, 13, 777 (1976). Biels.-E5, 22, vol. 12, pág. 90.

*Síntesis 4: compuesto 4*

Se sometieron a reflujo 0,66 g de ácido 4-hidroxihidrocinámico y 4 ml de cloruro de tionilo en 30 ml de ciclohexano durante 2 horas. Tras la evaporación, se obtuvo un sólido blanco, al que se añadieron 0,65 g de aceite del compuesto 1 (4,3 mM) en 30 ml de diclorometano y 0,4 ml de trietilamina. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH con el fin de neutralizar el pH. Se extrajo el producto de reacción con diclorometano. La evaporación dio 0,8 g de compuesto 4, aceite viscoso amarillo claro. Se trituró parte de este producto y se recrystalizó con etanol para dar un sólido blanco. Pf-149.

RMN de  $\text{CDCl}_3$  7,30-6,9 (9H, m), 3,50 (2H, m) 3,30 (2H, t, J = 7,2 Hz) 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,2 Hz).

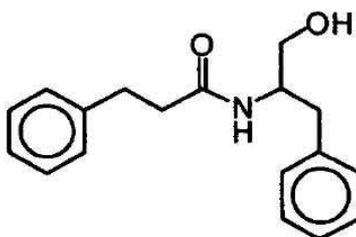


4

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Peso mol.: 299,36

*Síntesis 5: compuesto 5*

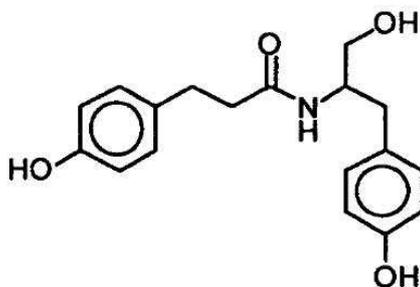


$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Peso mol.: 283,36

Se sometieron a reflujo 0,75 g de ácido hidrocinámico 5 mM y 4 ml de cloruro de tionilo en 30 ml ciclohexano durante 2 horas. La evaporación dio un sólido blanco al que se añadieron 0,83 g de fenilalaninol 5,5 mM en 30 ml de diclorometano y 0,5 ml de trietilamina. Tras agitar 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH hasta pH neutro y se extrajo la reacción con diclorometano. La evaporación dio 0,57 g de un aceite viscoso amarillo, rendimiento del 40%.

RMN de  $\text{CDCl}_3$  7,40-7,10 (10H, m), 3,60 (2H, m) 3,35 (2H, t, J = 7,2 Hz) 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,2 Hz).

*Síntesis 6: compuesto 6*

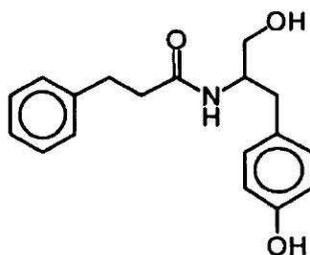
$C_{18}H_{21}NO_4$   
Peso mol.: 315,36

5 Se sometieron a reflujo 0,66 g de ácido 4-hidroxihidrocinámico 4 mM y 4 ml de cloruro de tionilo en 30 ml de ciclohexano 3 horas. La evaporación dio un sólido amarillo claro al que se añadieron 0,72 g de tirosinol 4,3 mM en 30 ml de diclorometano y 0,5 ml de trietilamina. Tras agitar 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH hasta pH neutro y se extrajo la reacción con diclorometano. La evaporación dio 0,53 g de aceite viscoso amarillo claro, rendimiento del 42%.

10 RMN de  $CDCl_3$  7,30, 7,20 (8H, 2 ABq, J = 8,6 Hz), 3,40 (2H, m) 3,30 (2H, t, J = 7,2 Hz) 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,2 Hz).

*Síntesis 7: compuesto 8*

15



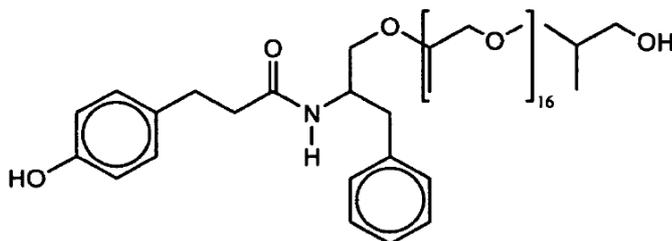
$C_{18}H_{21}NO_3$   
Peso mol.: 299,36

20 Se sometieron a reflujo 0,45 g de ácido hidrocinámico 3 mM y 3 ml de cloruro de tionilo en 30 ml de ciclohexano durante 2 horas. La evaporación dio un sólido amarillo claro al que se añadieron 0,58 g de tirosinol 3,5 mM en 30 ml de diclorometano y 0,4 ml de trietilamina. Tras agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH para lograr un pH neutro y se extrajo la reacción con diclorometano. La evaporación dio 0,57 g de aceite viscoso amarillo claro, rendimiento del 63%.

25 RMN de  $CDCl_3$  7,40-7,10 (9H, m), 3,60 (2H, m) 3,35 (2H, t, J = 7,2 Hz) 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,2 Hz).

*Síntesis 8: compuesto 10*

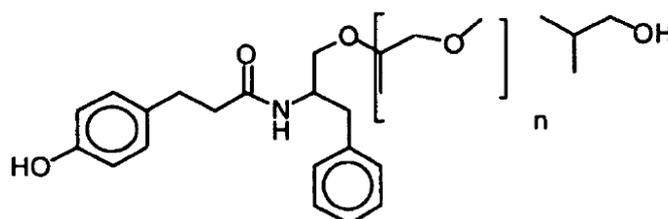
30 Se añadieron 0,3 g de compuesto 4, 0,8 g de trifetilfosfina y 0,55 g de diazocarboxilato de etilo a 1 g de poli(propilenglicol), (peso molecular promedio de aproximadamente 1000), en 60 ml de diclorometano. La agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, evaporación y cromatografía dieron 0,65 g de compuesto 10 como un aceite viscoso.



10

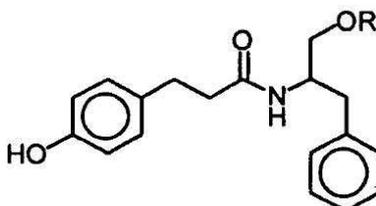
Compuestos sintetizados a partir de fenilalaninol

5 Estos compuestos incluyen los representados por la estructura de fórmula VIII:



(VIII)

10 Este compuesto también puede representarse como fórmula A, donde R es un polímero de polipropilenglicol y n es el número total de monómeros de polipropileno en el polímero:



Fórmula A

*Síntesis 9: compuesto 11:*

15 R = PPG (polipropilenglicol); n = 7; PM = 706

20 Se añadieron 0,3 g de compuesto 4 (1 mM), 0,8 g de trifetilfosfina 3 mM y 0,55 g de diazocarbonato de etilo 3,2 mM a 1 g de poli(propilenglicol) (peso mol. promedio 424, n = 7) en 60 ml de diclorometano. Tras agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la evaporación y cromatografía dieron 0,55 g de aceite viscoso, un rendimiento del 73%. RMN de CDCl<sub>3</sub> 7,30-6,9 (9H, m), 4,1-3,0 (m), 2,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,2-1,1 (m). Se colocaron 0,1 g, 0,33 mmol de este producto, carbonato de potasio (0,069 g, 0,5 mmol, finamente molido) y THF (3 ml, secado sobre gránulos de KOH) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un tubo de secado con CaCl<sub>2</sub>. Se enfrió la mezcla sobre un baño de hielo-sal (-10°C.) y se introdujo gota a gota una disolución previamente enfriada de carbonato de di-terc-butilo (0,066 g, 0,30 mmoles) en 2 ml de THF (secado). Se permitió que la mezcla se agitara a la temperatura del hielo durante 1 hora y luego durante 2 días a temperatura ambiente. Luego se evaporó la mezcla de reacción, se introdujo agua (5 ml) y se extrajo el producto con dos porciones de 10 ml de acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron con papel y se eliminó el disolvente. Se trituró el residuo oleoso con una pequeña cantidad de n-hexano y se recuperó el sólido formado mediante filtración a vacío (rendimiento 0,12 g, 90,1%). Alternativamente, puede disolverse el residuo oleoso en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano y recristalizarse el producto.

30

*Síntesis 10: compuesto 12*

R = PPG; n = 12; PM = 996

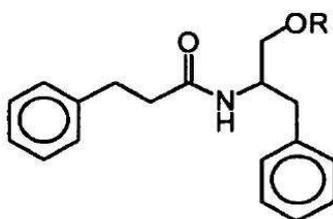
- 5 Se preparó el compuesto 12 tal como se describió en la síntesis 9 anterior para el compuesto 11 a partir de 0,2 g de compuesto 10 para dar un rendimiento de 0,3 g, 46%.

*Síntesis 11: compuesto 13*

10 R = PPG; n = 17; PM = 1286

Se preparó el compuesto 13 usando el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la síntesis 9 para el compuesto 11, con la sustitución del PPG, n = 7 por PPG, n = 17.

15 Compuestos sintetizados a partir del compuesto 5



**Fórmula B**

*Síntesis 12: compuesto 14*

20 R = PPG; n = 7; PM = 690

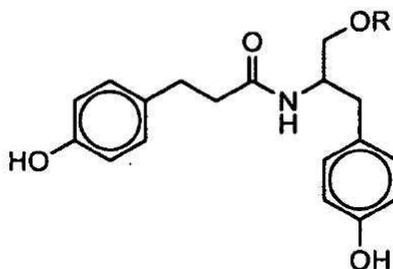
Se preparó el compuesto 14 tal como se describió anteriormente en la síntesis 9 a partir de 0,22 g de compuesto 5 para dar un rendimiento de 0,25 g, 47%.

*Síntesis 13: compuesto 15*

R = PPG; n = 17; PM = 1270

- 30 Se preparó el compuesto 15 como en la síntesis 9 anterior a partir de 0,2 g de compuesto 5 para dar un rendimiento de 0,33 g, 33%.

Compuestos sintetizados a partir del compuesto 6 (tirosinol)



**Fórmula D**

*Síntesis 14: compuesto 16*

R = PPG; n = 7; PM = 722

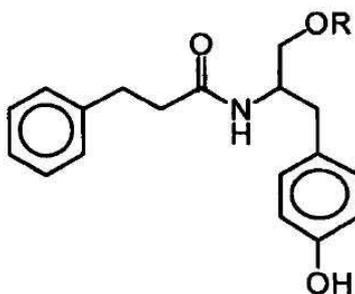
Se preparó el compuesto 16 tal como se describió anteriormente en la síntesis 9 a partir de 0,2 g de compuesto 6 para dar un rendimiento de 0,21 g, 46%.

5 *Síntesis 15: compuesto 17*

R = PPG; n = 17; PM = 1302

10 Se preparó el compuesto 17 tal como se describió anteriormente en la síntesis 9 a partir de 0,23 g de compuesto 6 para dar un rendimiento de 0,28 g, 29%.

Compuestos sintetizados a partir del compuesto 8



Fórmula E

15

*Síntesis 16: compuesto 18*

R = PPG; n = 7; PM = 706

20 Mesilación de PPG

Se hicieron reaccionar 106 mg de PPG<sub>425</sub> (0,25 mmol) con el 90 por ciento en moles de cloruro de mesilo (26 mg, 2 gotas) y 0,4 mmoles de piridina (31,6 mg, 2 gotas) para dar el PPG (A) monomesilado. Tras combinar PPG, cloruro de mesilo y piridina, se llevó a cabo la reacción de mesilación a 0°C a lo largo de 30 minutos mientras se agitaba, y luego se continuó la reacción durante otros 60 minutos a temperatura ambiente. Durante el mezclado, la mezcla de reacción pasó de incolora a blanca lechosa. Luego se disolvió la mezcla en 5 ml de cloruro de metileno y se lavó la fase orgánica dos veces con disolución de HCl 1 M, luego dos veces con disolución de NaOH 1 M y una vez con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente.

30 Activación de sodio.

Se disolvieron 0,1 g del producto anterior (0,25 mmol) en 5 ml de etanol absoluto y luego se hicieron reaccionar con una cantidad equimolar de etóxido de sodio en etanol absoluto (preparado previamente haciendo reaccionar 0,25 mg-átomo de sodio con un acceso de etanol absoluto). Se evaporó el etanol de las disoluciones combinadas hasta sequedad total para producir la sal de sodio (B).

Hacer reaccionar A y B

Se disolvió A en 5 ml de un acetonitrilo secado en hidróxido de potasio y se introdujo la disolución en un matraz de fondo redondo que contenía un agitador magnético. Se introdujeron 5 ml de disolución de acetonitrilo secado de B en el matraz, seguido por una cantidad catalítica (algunos cristales) de yoduro de potasio. Se conectaron un condensador de reflujo y un burbujeador de gas, ajustados en su parte superior, al recipiente de reacción y se permitió que la mezcla de reacción se sometiera a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se agitaba, durante 24 h. Luego se filtró la mezcla de reacción con papel y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2 ml de acetato de etilo y luego se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice, usando acetato de etilo para la elución. Resultó que la mancha de absorción UV de la CCF (elución con acetato de etilo) en  $R_f = 0,55$  contenía el producto 3 deseado (una mezcla de moléculas que contienen longitudes de subunidades de PPG diferentes), sin embargo, también resultó que contenía algo de PPG sin reaccionar. Otras fracciones contenían PPG mesilado sin reaccionar y PPG doblemente mesilado.

50

Síntesis 17: compuesto 19

R = PPG; n = 17; PM = 1000

- 5 Se preparó el compuesto 19 usando el mismo procedimiento que se describió anteriormente en la síntesis 16 para el compuesto 18, con la sustitución del PPG, n = 7 por PPG, n=17.

Se realizaron los siguientes experimentos para demostrar la utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento del dolor.

10

Ejemplo 1: Prueba de la placa caliente de ratones Balb/c

- 15 Se dividieron ratones Balb/c macho de 21 semanas de edad (con tratamiento previo) en cuatro grupos de aproximadamente 7 u 8 ratones por grupo y se trataron a t = 0 minutos con el compuesto 18 por vía intraperitoneal con 0,2 ml de disolución tal como se detalla en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Grupo		
1	Control	0,2 ml/ratón (20 µl de DMSO + 1980 µm de solución salina)
2	100 µg/ratón de compuesto 18	191 µl (10,5 mg de compuesto 18 + 200 µl de DMSO + 1800 µl de solución salina) + 1809 µl de solución salina
3	1 µg/ratón de compuesto 18	20 µl (100 µg/ratón de compuesto 18) + 1980 µl de solución salina
4	0,01 µg/ratón de compuesto 18	20 µl (1 µg/ratón de compuesto 18) + 1980 µl de solución salina

- 20 Se sometieron a prueba los ratones usando una placa caliente (J. P. Callaghan y S. G. Holtzman, "Quantification of the Analgesic Activity of Narcotic Antagonists by a Modified Hot-Plate Procedure", J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975; 192 (3): 497-505) a t = -60 min, 0 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min y 300 min. Se exponen los resultados en la tabla 2 a continuación y se ilustran en la figura 1 de los dibujos adjuntos. Los números en las columnas son tiempos tomados (en segundos) para que los ratones reaccionen a la placa caliente. Se usó una lamedura de las patas delanteras o traseras como punto final para la determinación de latencias de respuesta.
- 25

Tabla 2

Grupo	n.º de ratón	-60	0	60	120	180	240	300
	1	25	18	27	28	24	20	24
	2	25	22	23	35	25	22	32
	3	33	20	31	24	24	23	20
Control	4	22	23	20	21	20	19	16
DMSO al 10%	5	21	22	21	25	24	28	23
	6	27	25	22	22	21	24	23
	7	26	24	23	22	15	20	24
	8	22	25	21	22	21	17	14
	Promedio	25,1	22,4	23,5	24,9	21,8	21,6	22,0
	DE	3,8	2,4	3,7	4,7	3,3	3,4	5,5
	EE	1,4	0,9	1,3	1,7	1,2	1,2	2,0
	9	28	19	15	18	25	30	22
	10	21	26	24	19	26	32	28
	11	24	25	21	26	37	43	23
100 µg/ratón	12	23	22	24	24	29	41	35
	13	22	21	18	31	37	26	34
	14	21	15	23	30	41	36	29
	15	31	28	29	28	28	56	33
	Promedio	24,3	22,3	22,0	25,1	31,9	37,7	29,1
	DE	3,8	4,5	4,5	5,1	6,3	10,0	5,2
	EE	1,4	1,7	1,7	1,9	2,4	3,8	2,0
prueba de la t frente al control		0,6786	0,9634	0,5011	0,9178	<b>0,0045</b>	<b>0,0046</b>	<b>0,0232</b>
	16	27	13	29	26	35	19	17
	17	21	18	17	26	35	34	28
	18	19	24	19	34	36	42	41
1 µg/ratón	19	26	19	22	30	31	35	40
	20	22	22	19	33	38	42	24

(continuación)

Grupo	n.º de ratón	-60	0	60	120	180	240	300
	21	33	35	29	64	86	44	37
	22	22	24	21	27	28	47	18
	Promedio	24,3	22,1	22,3	34,3	41,3	37,6	29,3
	DE	4,8	6,9	4,9	13,5	20,0	9,4	10,2
	EE	1,8	2,6	1,8	5,1	7,6	3,6	3,8
prueba de la t frente al control		0,7159	0,9346	0,6007	0,1212	0,0415	<b>0,0034</b>	0,1252
	23	18	24	18	25	36	31	27
	24	26	21	13	11	22	34	26
	25	29	28	26	35	28	32	29
0,01 µg/ratón	26	19	22	34	36	24	22	24
	27	33	16	16	34	37	20	22
	28	24	35	26	21	36	27	17
	29	21	15	20	24	22	24	25
	Promedio	24,3	23,0	21,9	26,6	29,3	27,1	24,3
	DE	5,5	6,9	7,2	9,1	6,9	5,4	3,9
	EE	2,1	2,6	2,7	3,4	2,6	2,0	1,5
prueba de la t frente al control		0,7408	0,8269	0,6010	0,6677	<b>0,0287</b>	<b>0,0417</b>	0,3683

Tal como reconocerán los expertos en la técnica, estos datos muestran que el compuesto 18 según la invención muestra actividad analgésica en ratones.

5 Ejemplo 2: Prueba de la placa caliente de ratones Balb/c frente a imipramina (i.p. y v.o.)

Se dividieron ratones Balb/c macho de 14 semanas de edad (con tratamiento previo) en cuatro grupos de siete ratones por grupo y se trataron a t = 0 tal como se detalla en la tabla 3 a continuación:

10

Tabla 3

Grupo		
1	Control	<i>i.p.</i> : 0,3 ml/ratón (20 µl de DMSO + 2680 µl de solución salina) <i>v.o.</i> : 0,3 ml/ratón (20 µl de DMSO + 2680 µl de solución salina)
2	5 mg/kg de imipramina	<i>i.p.</i> : 5 mg/kg (1,35 mg de imipramina + 2,7 ml de solución salina) <i>v.o.</i> : 0,3 ml/ratón (20 µl de DMSO + 2680 µl de solución salina)
3	0,5 mg/ratón de compuesto 18 ( <i>i.p.</i> )	<i>i.p.</i> : 0,3 ml/ratón (0,479 ml de disolución madre de compuesto 18 + 2,221 ml de solución salina) <i>v.o.</i> : 0,3 ml/ratón (20 µl de DMSO + 2680 µl de solución salina)
4	0,5 mg/ratón de compuesto 18 ( <i>v.o.</i> )	<i>i.p.</i> : 0,3 ml/ratón (20 µl de DMSO + 2680 µl de solución salina) <i>v.o.</i> : 0,3 ml/ratón (0,479 ml de disolución madre de compuesto 18 + 2,221 ml de solución salina)

15

La disolución madre de compuesto 18 comprende 9,4 mg de compuesto 18, 0,2 ml de DMSO y 0,8 ml de solución salina.

Como en el ejemplo 1 anterior, se sometieron a prueba las latencias de respuesta de los ratones en los grupos respectivos usando una placa caliente a t = -60 min, 0 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min y 360 min Se exponen los resultados en la tabla 4 a continuación y se ilustran en la figura 2 de los dibujos.

20

Tabla 4

Grupo	n.º de ratón	peso	-60	0	60	120	180	240	300	360
	1	24,3	19	16	19	32	30	31	32	25
	2	23,5	12	8	18	23	25	29	34	27
A	3	21,5	17	15	21	41	49	54	42	36
0,5 mg/ratón/v.o.	4	20,9	19	7	20	26	40	42	38	35
	5	21,2	16	14	22	38	37	47	56	47
	6	25,6	25	18	22	42	44	37	41	50

(continuación)

Grupo	n.º de ratón	peso	-60	0	60	120	180	240	300	360
n = 7	7	25,6	17	17	18	29	56	55	44	32
	Promedio	23,2	17,9	13,6	20,0	33,0	40,1	42,1	41,0	36,0
	DE	2,0	3,9	4,4	1,7	7,5	10,7	10,4	7,9	9,5
	EE	0,7	1,4	1,5	0,6	2,6	3,8	3,7	2,8	3,3
prueba de la t frente al control			0,3832	0,5115	<b>0,0027</b>	<b>0,0011</b>	<b>0,0025</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0072</b>
	8	24,3	20	18	10	14	18	22	24	25
Control	9	24,5	22	16	11	21	24	23	21	21
B	10	24,8	32	23	12	18	17	21	14	12
	11	21,7	25	10	10	12	22	17	17	25
	12	24	11	12	19	23	24	20	18	13
	13	25	19	13	16	24	21	21	15	26
n = 7	14	23,2	15	14	17	13	19	20	23	29
	Promedio	23,9	20,6	15,1	13,6	17,9	20,7	20,6	18,9	21,6
	DE	1,1	6,8	4,3	3,7	4,9	2,8	1,9	3,9	6,6
	EE	0,4	2,6	1,6	1,4	1,9	1,1	0,7	1,5	2,5
	15	25,5	21	13	14	19	20	21	22	25
	16	24,1	15	14	16	16	18	16	25	18
C	17	23,5	26	16	16	12	14	19	21	16
	18	22,6	24	15	16	10	19	16	25	30
Imipramina mg/kg	5	19	22,9	19	12	20	20	22	31	21
	20	21,5	17	14	10	14	24	22	21	20
n = 7	21	22,9	13	12	12	11	28	35	27	16
	Promedio	23,3	19,3	13,7	14,9	14,6	20,7	22,9	23,1	20,4
	DE	1,3	4,7	1,5	3,2	3,9	4,5	7,4	2,5	5,2
	EE	0,4	1,7	0,5	1,1	1,4	1,6	2,6	0,9	1,8
prueba de la t frente al control			0,6892	0,4357	0,5017	0,1945	1,0000	0,4543	<b>0,0334</b>	0,7267
	22	21	28	14	21	33	35	38	37	34
0,5 mg/ratón/i.p.	23	23,2	19	15	26	29	56	70	57	38
	24	23,9	9	11	21	37	38	37	28	33
D	25	24,2	14	8	28	44	67	44	58	38
	26	23,2	16	12	23	43	52	44	40	35
	27	22,5	23	16	27	33	49	48	41	51
n = 7	28	26,5	12	10	25	36	45	43	36	40
	Promedio	23,5	17,3	12,3	24,4	36,4	48,9	46,3	42,4	38,4
	DE	1,7	6,6	2,9	2,8	5,5	10,9	11,1	11,1	6,1
	EE	0,5	1,9	0,8	0,8	1,6	3,2	3,2	3,2	1,8
prueba de la t frente al control			0,3763	0,1756	<b>0,0001</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,0003</b>

Por tanto, el compuesto 18 mostró actividad analgésica, no sólo frente al control negativo, sino también frente a la imipramina ( $p < 0,0000$ ) como control positivo.

Además, los resultados del ejemplo 2 también muestran que el compuesto 18 manifestó actividad mediante la vía oral en casi el mismo nivel de magnitud que la inyección por vía intraperitoneal.

### Ejemplo 3: Prueba del edema

Se sometió a prueba la capacidad de los compuestos de la invención para tratar la inflamación usando la prueba del edema de pata inducido por carragenanos en ratas (véase, por ejemplo, P. G. Winyard y D. A. Willoughby, "Inflammation Protocols", Methods in Molecular Biology, 2003; vol. 225).

Se dividieron ratas Sprague-Dawley (SD) macho de 21 semanas de edad (con tratamiento previo) en cuatro grupos de siete ratas por grupo no tratado a  $t = -2$  h tal como se detalla en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Grupo		
1	Control	
2	0,1 µg/0,4 ml/rata de compuesto 18	32 µl (10 µg/0,4 ml/rata de compuesto 18) + 3168 µl de solución salina
3	10 µg/0,4 ml/rata de compuesto 18	32 µl (1 mg/0,4 ml/rata de compuesto 18) + 3168 µl de solución salina
4	1 mg/0,4 ml/rata de compuesto 18	Disolución madre de compuesto 18 (8,9 mg + 178 µl de DMSO + 712 µl de solución salina = 8,9 mg/890 µl)

5 A t = 0 (es decir, 2 horas tras la administración de las formulaciones de control/compuesto 18) se indujo un edema de pata inyectando 200 µl de una disolución al 1% (60 mg + 6000 µl) de λ-carragenanos en solución salina normal en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de las ratas. Se midió el área y la altura del edema inducido a t = 4, 24 y 48 horas tras la inyección usando un calibrador. Se expresó la actividad antiinflamatoria de la formulación de compuesto 18 inyectada como la cantidad de reducción en relación con el control en la altura y el volumen del edema, calculándose el volumen como el producto de la altura y la área medidas del edema.

10 Se exponen los resultados en las tablas de 6 a 9 a continuación y se ilustran gráficamente en las figuras 3 y 4 de los dibujos adjuntos. La tabla 6 facilita los datos para las alturas de edema medidas (en mm), y la tabla 7 y la figura 3 facilitan las cifras promedio correspondientes para cada grupo de ratas.

15 La tabla 8 facilita los datos para los volúmenes de edema medidos (en mm<sup>3</sup>) y la tabla 9 y la figura 4 facilitan las cifras promedio correspondientes para cada grupo de ratas.

Tabla 7: Reducción promedio en la altura del edema con el tiempo

20

	4 h/mm	24 h/mm	48 h/mm
Control	2,6	3,5	2,6
0,1 µg/0,4 ml/rata	2,8	2,0	1,8
10 µg/0,4 ml/rata	4,4	3,6	4,0
1 mg/0,4 ml/rata	3,4	1,6	1,1

Tabla 9: Reducción promedio en el volumen del edema con el tiempo

	4 h/mm <sup>3</sup>	24 h/mm <sup>3</sup>	48 h/mm <sup>3</sup>
Control	1366,2	1711,6	1249,2
0,1 µg/0,4 ml/rata	1334,4	1158,3	1154,9
10 µg/0,4 ml/rata	1527,0	1400,2	1451,3
1 mg/0,4 ml/rata	1371,7	1171,1	897,5

25

Estos datos confirman las propiedades antiinflamatorias del compuesto 18.

Tabla 6

Grupo	n.º de rata	H 0 h	H 4 h	H 24 h	H 48 h	H 48 h	H 24 h - H 0 h	H 48 h - H 0 h
	1	5,15	6,65	7,4	6,36	1,5	2,25	1,2
	2	3,69	5,55	7,58	5,72	1,86	3,89	2,0
	3	3,73	5,93	6,61	5,76	2,2	2,88	2,0
Control	4	3,4	6,85	7,77	8,05	3,45	4,37	4,7
DMSO al 5%	5	3,7	6,8	8,09	7,71	3,1	4,39	4,0
	6	3,6	7,4	7,5	6,27	3,8	3,9	2,7
	7	4,2	6,6	6,78	6,04	2,4	2,58	1,8
	Promedio	3,9	6,5	7,4	6,6	2,6	3,5	2,6
	DE	0,6	0,6	0,5	0,9	0,9	0,9	1,2
	EE	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3	0,3	0,5
	8	4,4	6,05	6,02	6,1	1,65	1,62	1,7
	9	5,5	9,03	8,18	6,57	3,53	2,68	1,1
	10	5,56	6,6	6,57	4,81	1,04	1,01	-0,8
0,1 µg/0,4 ml/rata	11	4,6	7,5	5,86	5,87	2,9	1,26	1,3
	12	4,5	8,3	7,35	9,98	3,8	2,85	5,5
	13	3,6	6,4	6,13	5,48	2,8	2,53	1,9
	14	4,9	8,5	7,19	7,1	3,6	2,29	2,2

ES 2 505 325 T3

(continuación)

Grupo	n.º de rata	H 0 h	H 4 h	H 24 h	H 48 h	H 48 h	H 24 h - H 0 h	H 48 h - H 0 h
prueba de la t frente al control	Promedio	4,7	7,5	6,8	6,6	2,8	2,0	1,8
	DE	0,7	1,2	0,9	1,7	1,0	0,7	1,9
	EE	0,3	0,4	0,3	0,6	0,4	0,3	0,7
		0,0374	0,0899	0,1251	1,0000	0,7826	<b>0,0065</b>	0,3689
	15	4,5	7,6	8,43	7,14	3,1	3,93	2,6
	16	3,4	10,2	8,17	10,7	6,8	4,77	7,3
	17	3,6	8,07	6,18	8,02	4,47	2,58	4,4
10 µg/0,4 ml/rata	18	3,68	8,26	7	7,4	4,58	3,32	3,7
	19	4,63	7,42	7,26	7,66	2,79	2,63	3,0
	20	3,98	8,9	7,59	7,49	4,92	3,61	3,5
	21	3,99	8,04	8,2	7,56	4,05	4,21	3,6
prueba de la t frente al control	Promedio	4,0	8,4	7,5	8,0	4,4	3,6	4,0
	DE	0,5	0,9	0,8	1,2	1,3	0,8	1,5
	EE	0,2	0,4	0,3	0,5	0,5	0,3	0,6
		0,8784	0,0015	0,6733	0,0308	<b>0,0134</b>	0,8068	0,0896
	22	4,92	7,6	6,39	6,06	2,68	1,47	1,1
	23	4,9	7,8	6,84	6	2,9	1,94	1,1
	24	5,45	7,6	5,07	5,6	2,15	-0,38	0,1
1 mg/0,4 ml/rata	25	4,9	8,6	7,59	6,55	3,7	2,69	1,7
	26	3,7	9,57	7,29	6,32	5,87	3,59	2,6
	27	4,8	8,46	6,19	5,37	3,66	1,39	0,6
	28	5,66	8,4	6,15	6,05	2,74	0,49	0,4
prueba de la t frente al control	Promedio	4,9	8,3	6,5	6,0	3,4	1,6	1,1
	DE	0,6	0,7	0,8	0,4	1,2	1,3	0,8
	EE	0,2	0,3	0,3	0,2	0,5	0,5	0,3
		0,0108	0,0004	0,0388	0,1801	0,2007	<b>0,0105</b>	<b>0,0209</b>

Tabla 8

Grupo	n.º de rata	V 4 h	V 24 h	V 48 h	V 24 h - V 4 h	V 48 h - V 4 h
	1	1277,2	2645,4	1316,2	1368,2	39,0
	2	988,4	1776,3	1159,6	787,9	171,2
	3	1229,7	1296,3	1104,6	66,6	-125,1
Control	4	1556,0	1790,4	1588,0	234,4	32,1
DMSO al 5%	5	1841,5	1816,8	1484,2	-24,8	-357,3
	6	1627,4	1347,0	1017,5	-280,4	-609,9
	7	1043,0	1309,2	1074,1	266,2	31,1
	Promedio	1366,2	1711,6	1249,2	345,5	-117,0
	DE	317,3	476,2	219,0	557,8	274,6
	EE	119,9	180,0	82,8	210,8	103,8
	8	1343,9	1064,9	968,3	-279,0	-375,6
	9	1686,4	1263,4	979,1	-422,9	-707,3
	10	985,4	1189,3	637,8	203,9	-347,7
0,1 µg/0,4 ml/rata	11	1212,5	927,6	820,7	-284,9	-391,8
	12	1456,5	1354,7	2394,0	-101,8	937,5
	13	1160,8	1029,1	810,8	-131,7	-350,0
	14	1495,3	1279,2	1473,6	-216,1	-21,7
	Promedio	1334,4	1158,3	1154,9	-176,1	-179,5
	DE	235,1	154,8	605,6	198,7	531,0
	EE	88,8	58,5	228,9	75,1	200,7
prueba de la t frente al control		0,8352	0,0214	0,7092	<b>0,0502</b>	0,7884
	15	1113,1	1403,9	1157,6	290,8	44,5
	16	1689,2	1450,0	2222,9	-239,2	533,7
	17	1622,1	1117,3	1388,0	-504,8	-234,1
10 µg/0,4 ml/rata	18	1486,4	1355,2	1404,7	-131,2	-81,6
	19	1396,5	1295,4	1391,4	-101,1	-5,1

(continuación)

Grupo	n.º de rata	V 4 h	V 24 h	V 48 h	V 24 h - V 4 h	V 48 h - V 4 h
	20	1792,1	1493,4	1389,7	-298,7	-402,4
	21	1589,9	1686,1	1205,0	96,2	-384,9
	Promedio	1527,0	1400,2	1451,3	-126,9	-75,7
	DE	223,4	176,1	354,9	261,4	321,0
	EE	84,5	66,5	134,2	98,8	121,3
prueba de la t frente al control		0,2966	0,1452	0,2286	0,0749	0,8003
	22	1369,9	1154,3	824,5	-215,6	-545,4
	23	1241,3	1256,1	839,9	14,8	-401,4
	24	1246,3	885,4	947,9	-360,9	-298,4
1 mg/0,4 ml/rata	25	1508,5	1408,3	962,3	-100,2	-546,2
	26	1382,2	1411,4	971,2	29,2	-411,0
	27	1523,3	1157,6	802,7	-365,8	-720,7
	28	1330,6	924,5	934,3	-406,1	-396,2
	Promedio	1371,7	1171,1	897,5	-200,6	-474,2
	DE	112,7	209,8	72,1	184,7	139,8
	EE	42,6	79,3	27,2	69,8	52,8
prueba de la t frente al control		0,9664	0,0244	0,0046	<b>0,0422</b>	<b>0,0136</b>

Ejemplo 4: Prueba de formalina

- 5 Se dividieron ratones Balb/c de 27 semanas de edad (con tratamiento previo) en cuatro grupos de 5 ratones por grupo y se trataron a t = 0 min con disolución de compuesto 18 o control intraperitoneal tal como se expone en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Grupo		
1	Control	0,2 ml/ratón <i>i.p.</i> (0,2 ml de DMSO + 3,52 ml de solución salina)
2	0,02 mg/0,2 ml/ratón de compuesto 18	0,04 ml (0,5 mg/0,2 ml/ratón de compuesto 18) + 0,96 ml de solución salina
3	0,1 mg/0,2 ml/ratón de compuesto 18	0,2 ml (0,5 mg/0,2 ml/ratón de compuesto 18) + 0,8 ml de solución salina
4	0,5 mg/0,2 ml/ratón de compuesto 18	9,3 mg de compuesto 18 + 0,2 ml de DMSO + 3,5 ml de solución salina

- 10 Siguiendo el método de S. Hunscaar y K. Hole, "The Formalin Test in Mice: Dissociation between Inflammatory and Non-Inflammatory Pain", Pain, 1987; 30:103-104, se inyectaron 20 µl de formalina al 1% a través de la vía intraplantar por vía subcutánea en la pata trasera derecha de cada ratón 3 horas tras la administración de la disolución de control/compuesto 18. Luego se devolvieron los ratones a una cámara de vidrio y se contó el comportamiento de retroceso de la pata inyectada inducido por formalina.

- 15 El dolor inducido por formalina es bifásico; se determinó la cantidad de la lamedura de pata durante una primera fase neurogénica (0-5 min) y posteriormente durante una segunda fase inflamatoria (20-30 min) tras la inyección de formalina. Se exponen los resultados en la tabla 11 a continuación y se ilustran gráficamente en las figuras 5 y 6 de los dibujos.

20

Tabla 11

Grupo	n.º de ratón	peso	tratamiento	formalina	5 min	inflam.	10 min
	1	27,8	08:20	11:20	342	11:40	62
	2	30,8	08:30	11:30	348	11:50	116
Control	3	25,5	08:40	11:40	346	12:00	119
	4	27,8	08:50	11:50	363	12:10	229
5 ratones	5	28	09:00	12:00	329	12:20	138
Promedio		28,0			345,6		132,8
DE		1,9			12,2		60,8
EE		0,8			5,5		27,2
	6	27,3	09:10	12:10	161	12:30	87
	7	26,6	09:20	12:20	189	12:40	120
0,02 mg/0,2 ml/ratón	8	25,7	09:30	12:30	166	12:50	25

(continuación)

Grupo	n.º de ratón	peso	tratamiento	formalina	5 min	inflam.	10 min
	9	28,8	09:40	12:40	246	13:00	170
5 ratones	10	28,2	09:50	12:50	214	13:10	67
Promedio		27,3			195,2		93,8
DE		1,2			35,3		54,8
EE		0,6			15,8		24,5
prueba de la t frente al control		0,533363			<b>0,000301</b>		0,3177 55
	11	26,9	10:50	13:50	86	14:10	64
	12	29,2	11:00	14:00	117	14:20	13
0,1 mg/0,2 ml/ratón	13	28,5	11:10	14:10	146	14:30	59
	14	29,3	11:20	14:20	115	14:40	116
5 ratones	15	29,5	11:30	14:30	140	14:50	157
Promedio		28,7			120,8		81,8
DE		1,1			23,8		55,7
EE		0,5			10,6		24,9
prueba de la t frente al control		0,4950			<b>0,0000</b>		0,2040
	16	28,5	11:40	14:40	99	15:00	101
	17	30,7	11:50	14:50	131	15:10	55
0,5 mg/0,2 ml/ratón	18	28,8	12:00	15:00	116	15:20	93
	19	26,3	12:10	15:10	84	15:30	12
5 ratones	20	26,4	12:20	15:20	86	15:40	24
Promedio		28,1			103,2		57,0
DE		1,8			20,1		39,8
EE		0,8			9,0		17,8
prueba de la t frente al control		0,8952			<b>0,0000</b>		<b>0,0529</b>

Estos datos confirman además las propiedades antiinflamatorias del compuesto 18.

Ejemplo 5: Prueba de campo abierto ("OF")

5 Se dividieron 24 ratones BALB/c macho de seis semanas de edad en tres grupos de 8 ratones por grupo y se trataron a t = -90 min tal como se expone en la tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Grupo		
1	Control	0,2 ml/ratón <i>i.p.</i> (20 µl de DMSO + 980 µl de solución salina)
2	0,1 mg/0,1 ml/ratón de compuesto 18	0,1 ml/ratón (0,111 ml de disolución madre de compuesto 18 + 0,889 ml de solución salina)
3	0,5 mg/0,1 ml/ratón de compuesto 18	0,1 ml/ratón (0,555 ml (9,0 mg de disolución madre de compuesto 18 + 0,2 ml de DMSO + 0,80 ml de solución salina) + 0,445 ml de solución salina)

Luego se sometieron los ratones a una prueba de campo abierto durante 60 minutos en cuatro recintos, con los ratones distribuidos tal como sigue:

Tabla 13

	Recinto 1	Recinto 2	Recinto 3	Recinto 4	Hora de tratamiento	Hora de inicio de OF	Hora de terminación de OF
1	Control	0,1 mg	0,5 mg	Control	08:00	09:30	10:30
2	0,1 mg	0,5 mg	Control	0,1 mg	09:05	10:35	11:35
3	0,5 mg	Control	0,1 mg	0,5 mg	10:10	11:40	12:40
4	Control	0,1 mg	0,5 mg	Control	11:15	12:45	13:45
5	0,1 mg	0,5 mg	Control	0,1 mg	12:20	13:50	14:50
6	0,5 mg	Control	0,1 mg	0,5 mg	13:25	14:55	15:55

Una prueba de campo abierto mide la actividad en un entorno novedoso y puede usarse para evaluar una

combinación de actividad locomotriz, impulso exploratorio, neofobia, agorafobia y otros aspectos de ansiedad o miedo en ratones, así como la función motriz. El aparato consiste en un recinto de Perspex (aproximadamente 44 cm x 44 cm x 50 cm de alto).

5 Se evaluó la actividad de los ratones mediante un sistema de seguimiento en vídeo EthoVision (Noldus Ltd.). Se definieron una zona central ("zona 3"; aproximadamente el 16% del área total), un área de límite ("zona 1"; un límite ancho de 8 cm alrededor del borde del recinto) y una zona intermedia ("zona 2"; el área restante). Se registraron los parámetros cuantitativos, tales como la distancia recorrida y la velocidad promedio, para la zona central y el recinto en su totalidad.

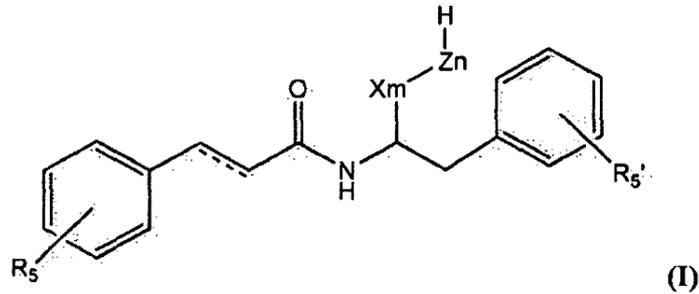
10 En las figuras de 7A a 7N de los dibujos adjuntos se ilustran gráficamente la distancia recorrida, la velocidad media, la duración total de inmovilidad, la duración total de movilidad fuerte, el ángulo de giro medio, la velocidad angular, la duración total de movimiento, la duración total de ausencia de movimiento, la frecuencia en la zona para la "zona 3", la frecuencia de alzado sobre las patas traseras, la duración en la zona para la "zona 3", la frecuencia en la zona para las "zonas 2 + 3", la distancia recorrida y la duración en la zona para las "zonas 2 + 3", respectivamente.

15 Los resultados indican que el compuesto 18 no tiene actividad sobre el sistema nervioso central.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, compuesto que se representa por la fórmula I:

5



en la que:

10

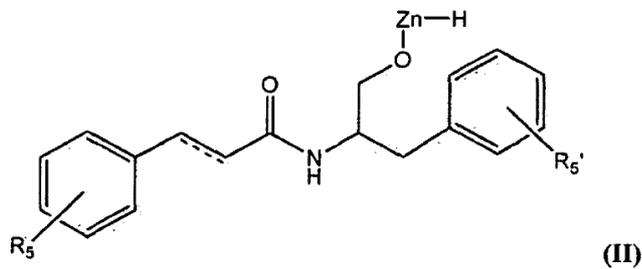
la línea discontinua representa un enlace sencillo o uno doble; y  $R_5$  y  $R_5'$  son independientemente -H, -OH o  $-OR_6$ , donde  $R_6$  es un alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado; X es -O-,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2O-$  o  $-CH_2CH(CH_3)O-$ ; Z es  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2O-$  o  $-CH_2CH(CH_3)O-$ ;

15

m es 1; y n es un número entero de 1-50; o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto para el uso según la reivindicación 1, para el tratamiento del dolor agudo o crónico o para el tratamiento del dolor nociceptivo o dolor neuropático.
3. Compuesto para el uso según cualquier reivindicación anterior, en el que X es  $-CH_2O-$ .
4. Compuesto para el uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se representa por la fórmula II:

20

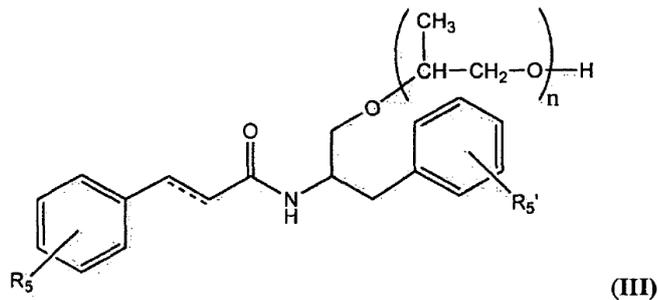


25

en la que n, Z,  $R_5$  y  $R_5'$  son tal como se definieron en la reivindicación 1.

5. Compuesto para el uso según cualquier reivindicación anterior, en el que Z es  $-CH(CH_3)CH_2O-$ .
6. Compuesto para el uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se representa por la fórmula III:

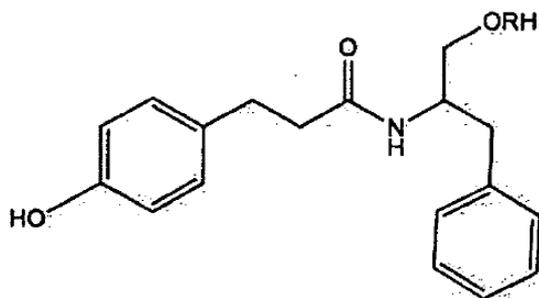
30



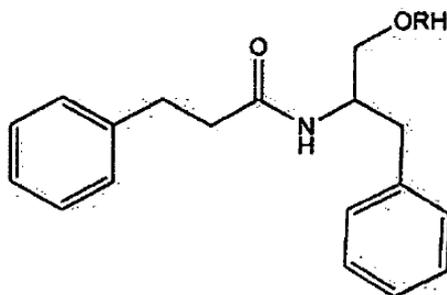
en la que n,  $R_5$  y  $R_5'$  son tal como se definieron en la reivindicación 1.

35

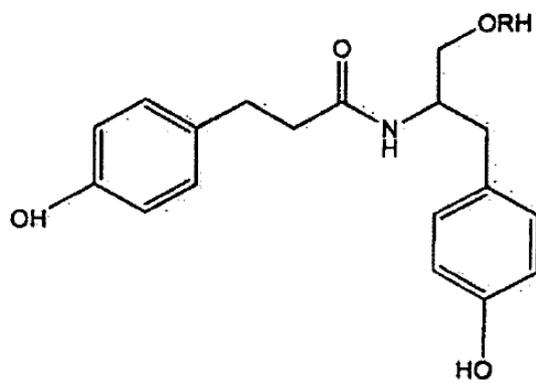
7. Compuesto para el uso según cualquier reivindicación anterior, en el que  $R_5$  es H u OH y/o en el que  $R_5'$  es H u OH.
8. Compuesto para el uso según cualquier reivindicación anterior, en el que n es un número entero de 1-25, preferiblemente de 5-9 o de 15-19.
9. Compuesto para el uso según cualquier reivindicación anterior, en el que n es 1, 2 ó 7.
10. Compuesto para el uso según la reivindicación 1, compuesto que se representa por la fórmula IV, V, VI o VII:



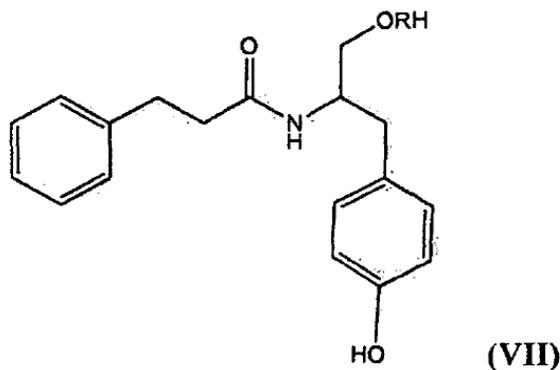
(IV)



(V)



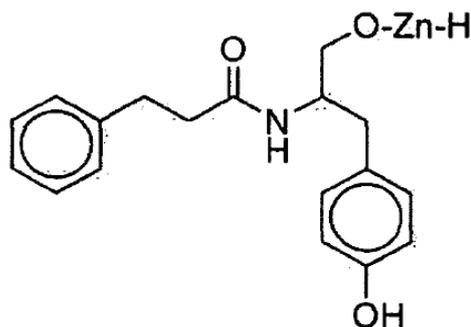
(VI)



en las que R es un polímero de  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$  que tiene n unidades, en el que n es un número entero de 1-50, preferiblemente en el que n es 1, 2 ó 7.

5

11. Compuesto para el uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto comprende



10

en el que Z es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$  y n es 7.

12. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, comprendiendo dicha composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos reivindicados según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en la que dicha composición comprende:

15

(i) dicho uno o más compuestos en forma sustancialmente pura, consistiendo dicha forma sustancialmente pura en al menos el 95% en peso de dicho uno o más compuestos y hasta el 5% en peso de polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total en dicha forma de dicho uno o más compuestos y dicho polialquilenglicol libre el 100% en peso; o

20

(ii) dicho uno o más compuestos en forma parcialmente pura, consistiendo dicha forma parcialmente pura en aproximadamente el 5-60% en peso del uno o más compuestos y aproximadamente el 95-40% en peso de polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total el 100% en peso.

25

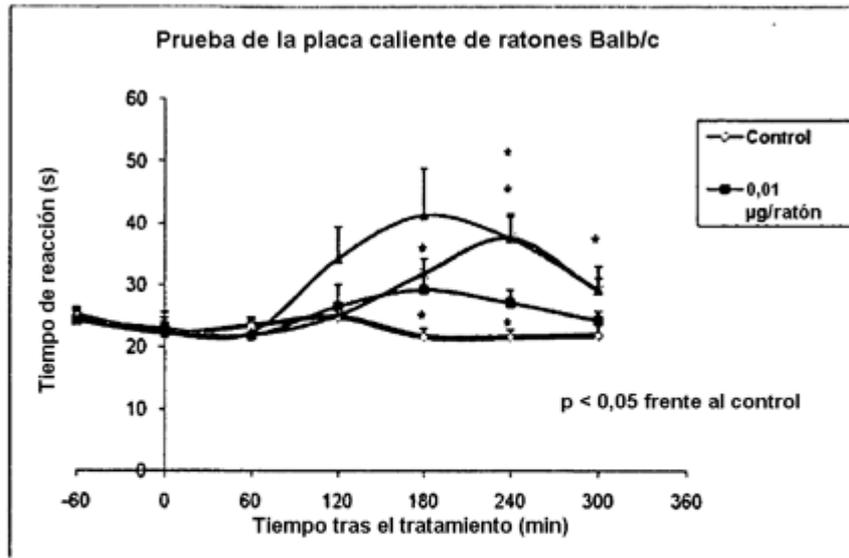
13. Composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 12, en la que dicha composición se formula como una forma farmacéutica unitaria, que comprende preferiblemente desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del uno o más compuestos.

30

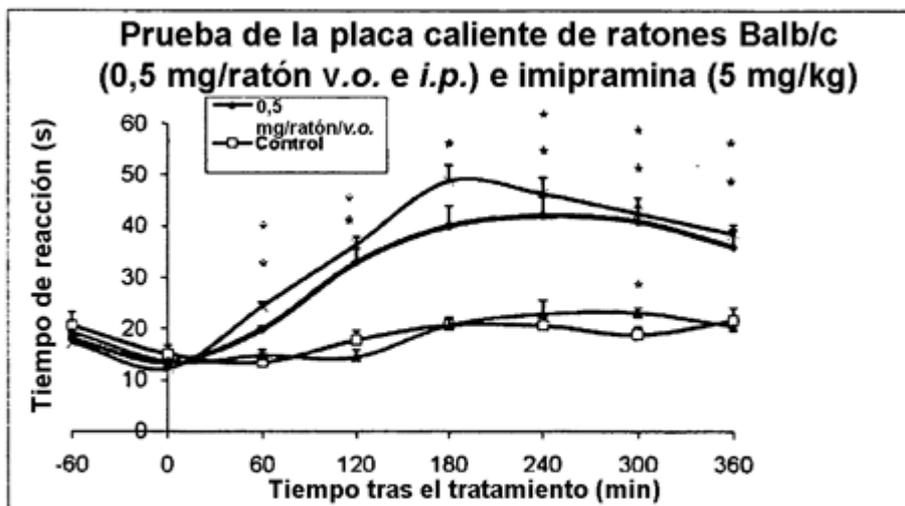
14. Composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-13, que se formula para administración oral.

35

15. Composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, composición que comprende una pluralidad de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, teniendo dichos compuestos valores respectivos diferentes de m o n, preferiblemente en la que el valor medio de n para dicha pluralidad de compuestos está en el intervalo de  $n = 1-2, 5-9$  ó  $15-19$ .



**FIG. 1**



**FIG. 2**

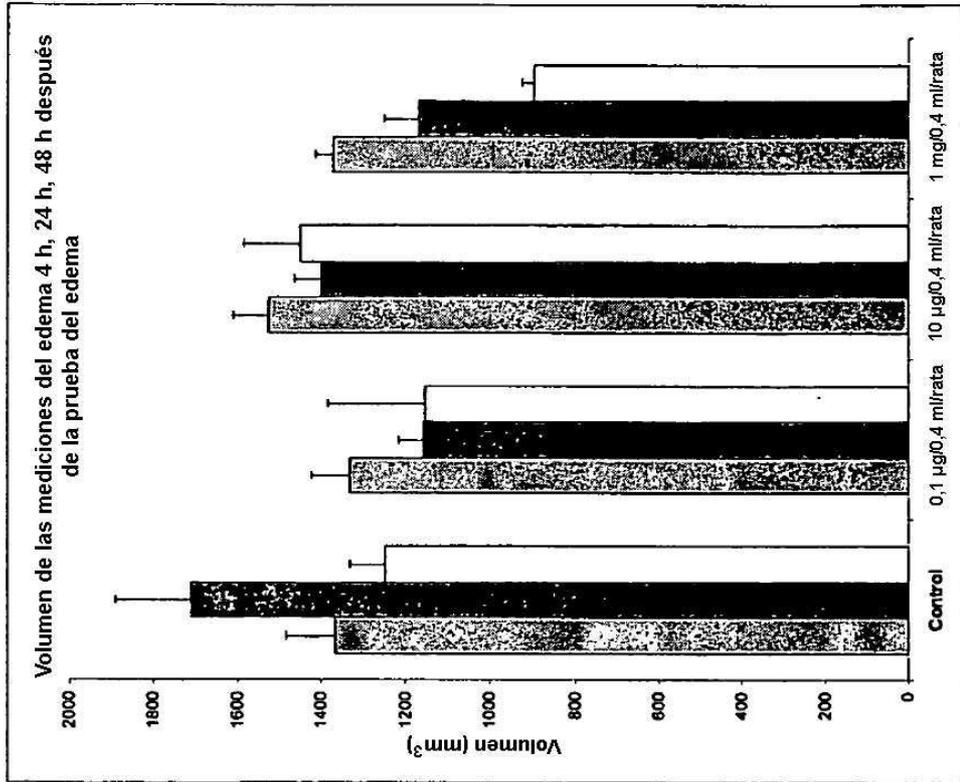


FIG. 4

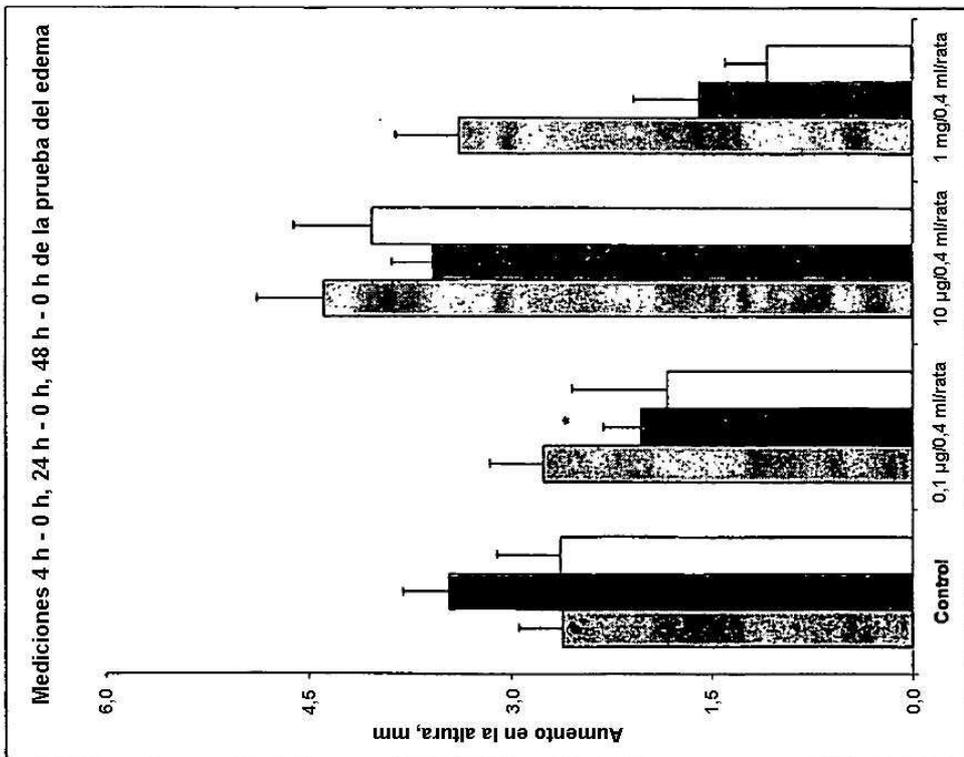
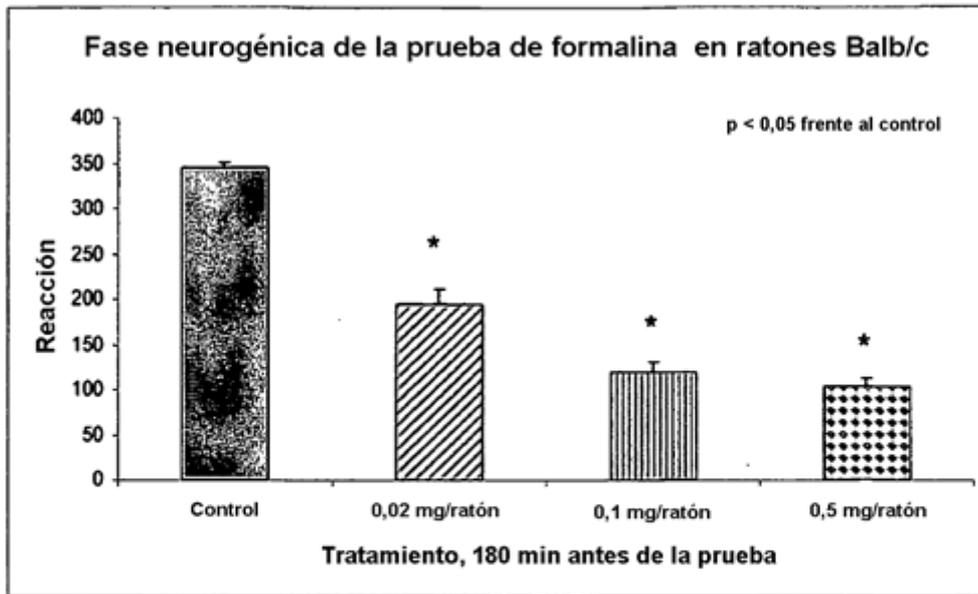
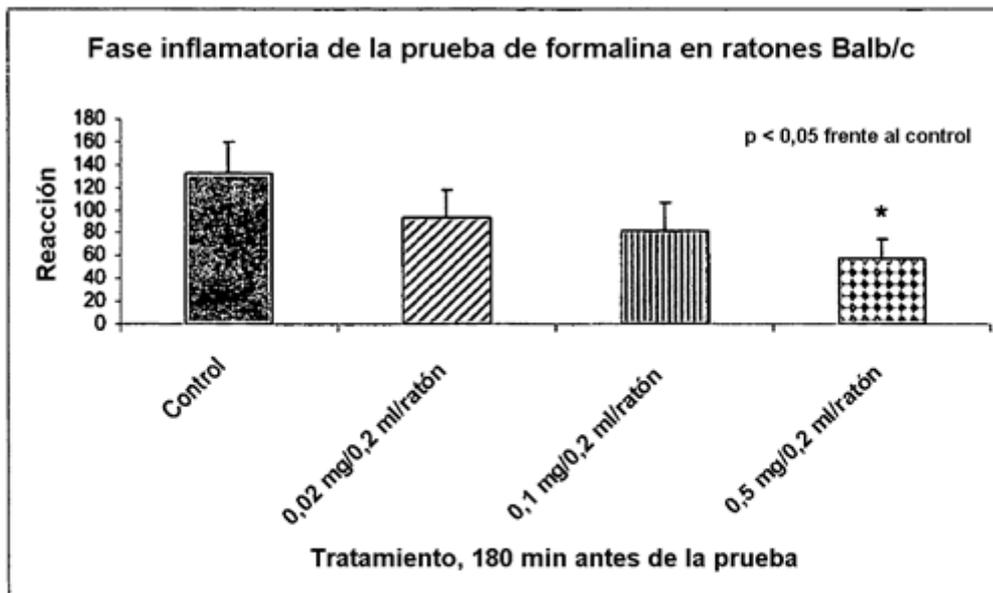


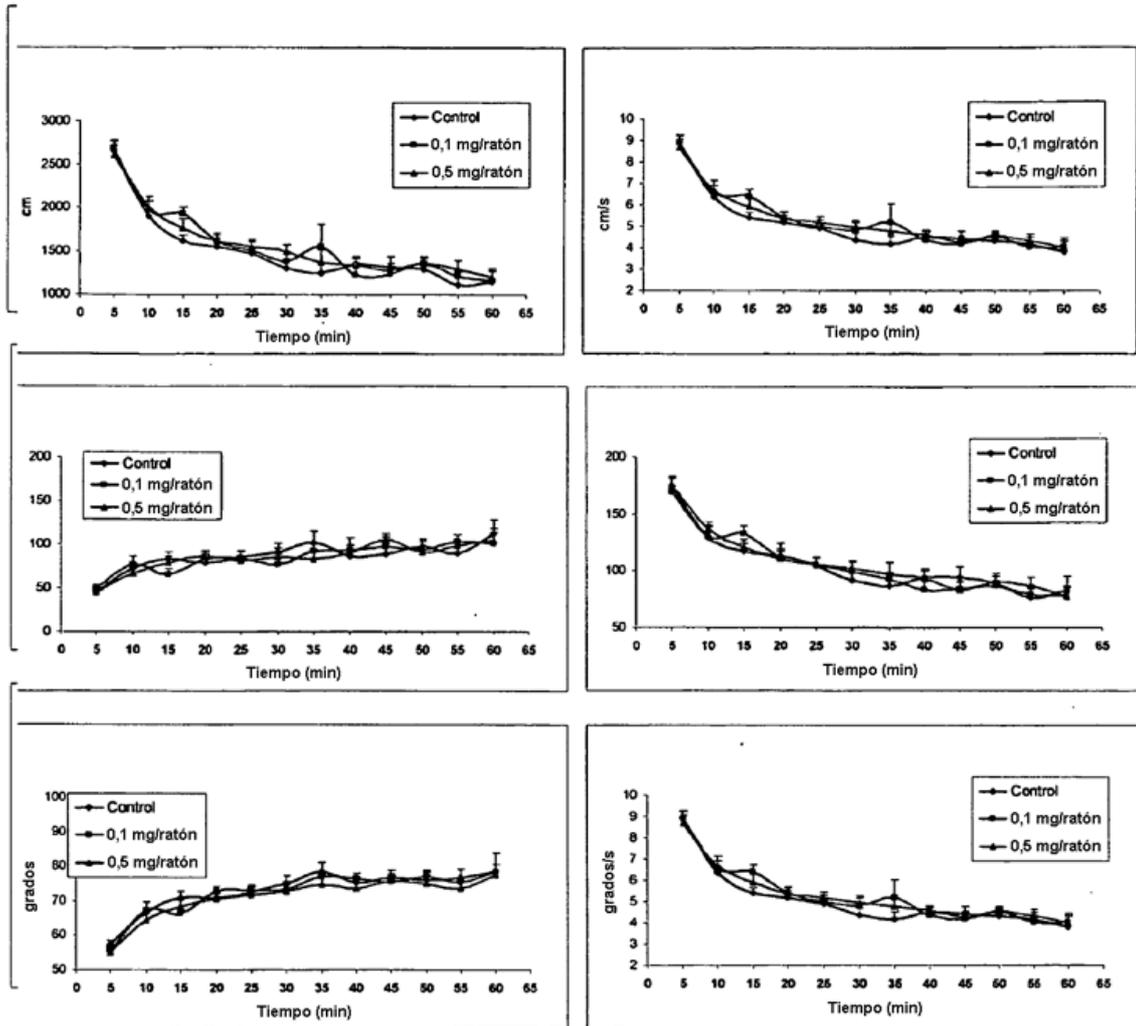
FIG. 3



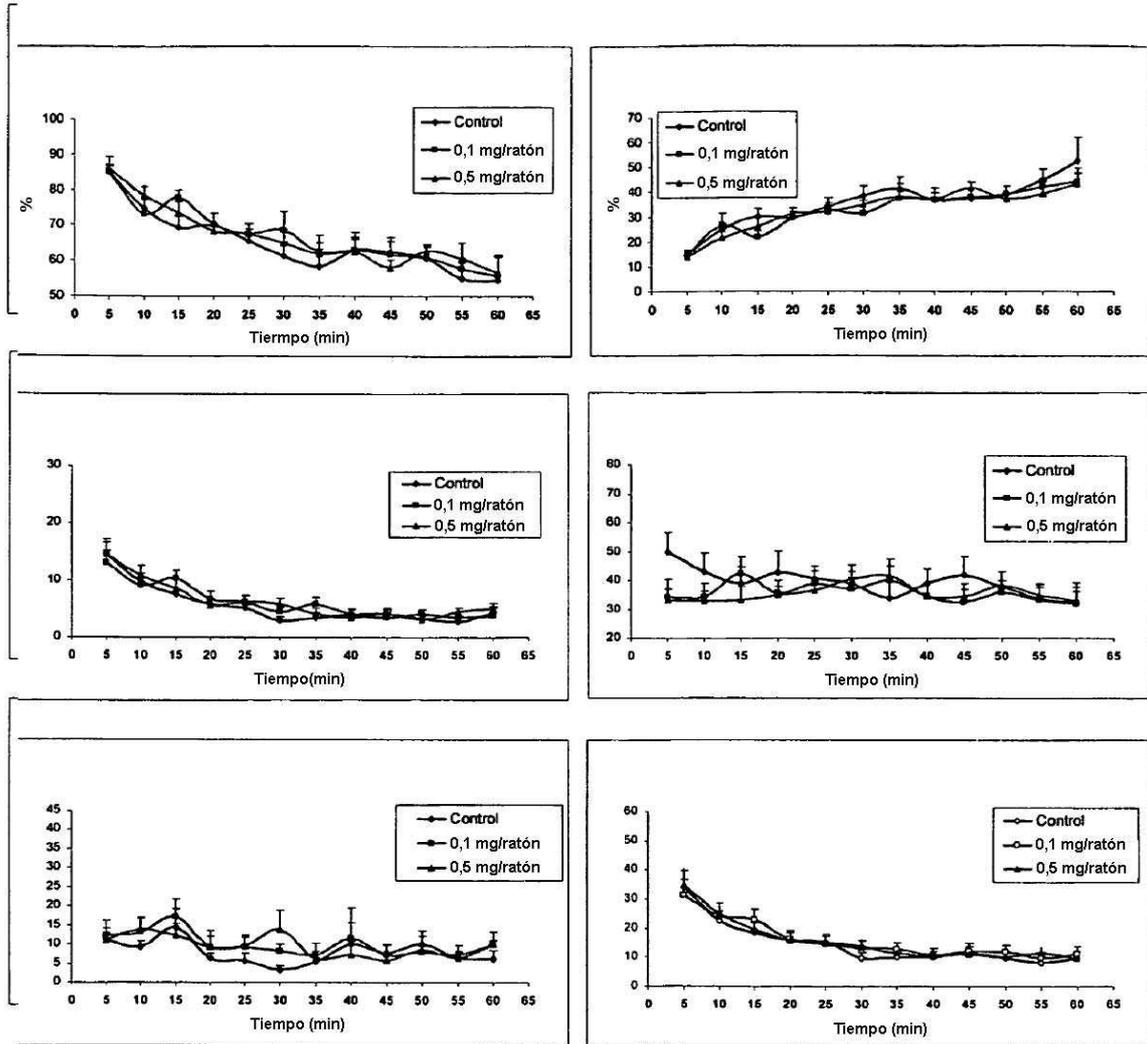
**FIG. 5**



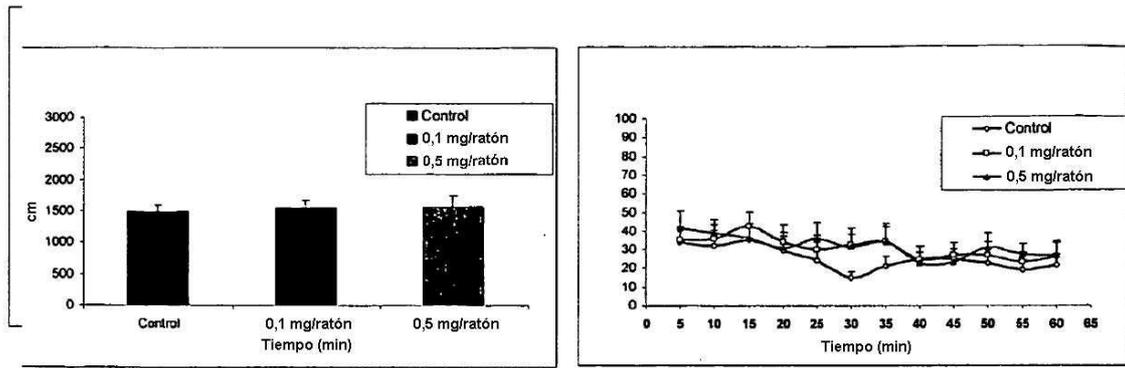
**FIG. 6**



FIGS. 7A-F



FIGS. 7G-L



FIGS. 7M-N