

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 924**

51 Int. Cl.:

C07C 233/09 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

C07C 275/20 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2010 E 10796199 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2504311**

54 Título: **Análogos de ácido araquidónico y métodos para tratamiento analgésico usando el mismo**

30 Prioridad:

25.11.2009 US 264434 P

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

03.11.2015

73 Titular/es:

**CYTOMETIX, INC. (100.0%)
756 North Milwaukee Street Suite 250
Milwaukee WI 53202, US**

72 Inventor/es:

**FALCK, JOHN R. y
BROSTROM, LANE**

74 Agente/Representante:

SERRAT VIÑAS, Sara

ES 2 549 924 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

Análogos de ácido araquidónico y métodos para tratamiento analgésico usando el mismo

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento del dolor. En particular esta invención se refiere a análogos de ácido araquidónico (AA) y a su uso en tratamiento analgésico.

10 Antecedentes de la invención

La ruta del dolor comienza en la periferia con nociceptores que inervan dianas en piel, músculo, tendón o hueso. Los nociceptores activados o sensibilizados transmiten información nociva al asta posterior de la médula espinal donde las neuronas de la médula espinal transmiten entonces información a centros rostrales en el tálamo, formación reticular y mesencéfalo. Otras neuronas portan la información a la corteza somatosensorial donde se interpreta el dolor. La información nociceptiva transmitida a través de la médula espinal se modula en gran medida mediante neuronas centrales cuyos axones descienden desde el mesencéfalo y otras áreas rostrales hacia la médula espinal, y estas rutas descendentes pueden ser de inhibición o de facilitación.

20 Las neuronas contienen una variedad de canales iónicos dependientes de voltaje. Los canales de K⁺ y Na⁺ dependientes de voltaje regulan la capacidad de excitación de las células neuronales y desempeñan un papel crucial en el establecimiento del umbral perceptual del dolor. La capacidad para modular la actividad de los canales de iones K⁺ o Na⁺ en células neuronales es importante para regular la transmisión de señales de dolor.

25 Los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) se producen a partir de ácido araquidónico a través de citocromo P450 (CYP) epoxigenasas. Los EET regulan la inflamación, angiogénesis, proliferación celular, transporte de iones y esteroidogénesis. En muchos casos, los niveles de EET se regulan, entre otros, a través de su metabolismo para dar *vic*-dioles (ácidos *vic*-dihidroieicosatrienoicos; DiHETrE) a través de la enzima soluble epóxido hidrolasa (EPHX2).

30 Aunque algunos tipos de dolor se tratan eficazmente con opioides tales como morfina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina o ibuprofeno, los opioides y los AINE tienen ambos numerosos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, los opioides producen frecuentemente dependencia y problemas de abstinencia en los usuarios. El uso de opioides en el manejo del dolor está además limitado debido a la alteración de la actividad Na⁺/K⁺ -ATPasa tras el tratamiento con opiáceos, un posible mecanismo de tolerancia/adicción. De manera similar, los AINE pueden producir hipertensión, perforación de úlcera, hemorragia gastrointestinal superior e incluso muerte en casos graves.

El paracetamol es uno de los fármacos más ampliamente usados para el tratamiento del dolor y la fiebre; probablemente el medicamento recetado más comúnmente en niños. Más de 600 productos contienen paracetamol incluyendo remedios de venta sin receta para el dolor, el resfriado y la gripe y medicamentos con receta como Vicodin. Tiene una posición excepcional entre los fármacos analgésicos. A diferencia de los AINE, se considera un antiinflamatorio ineficaz, pero no produce daño gastrointestinal ni efectos cardio-renales adversos; a diferencia de los opiáceos, es ineficaz en el dolor que se produce a partir de espasmo del músculo liso, pero no tiene efecto depresor sobre la respiración. El metabolito del paracetamol que produce analgesia es AM404 que se sabe ahora que proporciona analgesia a través de los receptores CB1 y TRPV1. La figura 1 ilustra el metabolismo del paracetamol para dar AM404 y, además, la molécula menos deseable NAPQI. Desgraciadamente, el paracetamol es tóxico en dosis altas y es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos. NAPQI es la molécula que se cree en gran medida responsable de la insuficiencia hepática. El documento WO 94/12466 da a conocer amidas de ácidos grasos que pueden usarse en el tratamiento analgésico.

50 Por consiguiente, existe la necesidad de tratamiento analgésico mejorado que evite los efectos secundarios mencionados anteriormente pero que proporcione un tratamiento eficaz y seguro para el dolor.

Sumario de la invención

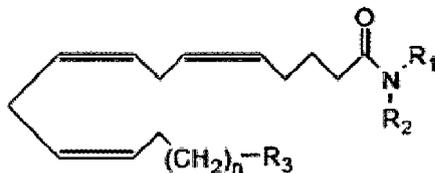
55 Según la invención se proporciona un compuesto, composición, kit, uso o método según las reivindicaciones adjuntas.

60 En el presente documento, los inventores demuestran composiciones novedosas de análogos de ácido araquidónico y métodos de uso de los mismos para el tratamiento del dolor. La invención se basa, en parte, en la comprensión de que el ácido araquidónico (AA) es un sustrato que puede catalizarse por la citocromo P450 epoxigenasa (CYP4X1) en neuronas. El AA se convierte en cuatro regioisómeros de EET (es decir, 5,6-EET; 8,9-EET; 11,12-EET y 14,15-EET) mediante la CYP4X1, y la aplicación de concentraciones nanomolares de EET (por ejemplo, 11,12-EET) induce la supresión de la corriente de K⁺ de salida y la corriente de Na⁺ de entrada, alterando eficazmente el potencial de la membrana celular y la polarización en neuronas. Los EET (u otros epóxidos derivados de P450 epoxigenasa) y determinados análogos agonistas seleccionados pueden regular por tanto la función neuronal y

contribuir a la modulación y el tratamiento del dolor.

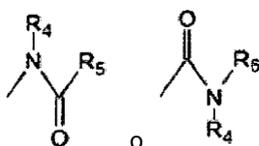
Por consiguiente, la invención engloba en un primer aspecto determinados compuestos que son análogos de AA que tienen la estructura:

5



10 en la que: R₁ es H, o un alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₃-C₆ que está no sustituido o sustituido con al menos un grupo hidroxilo; y R₂ es H, o un alquilo C₁-C₃; o R₁ y R₂ forman un anillo heterocíclico C₃-C₆ con el nitrógeno unido a dichos R₁ y R₂;

R₃ es



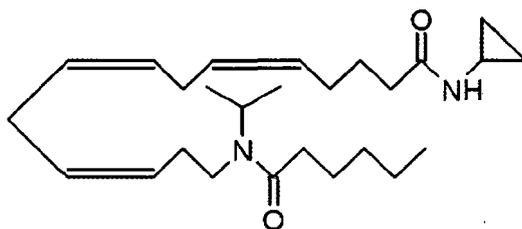
15

en la que:

20 R₄ es H, o un alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₃-C₆; R₅ es un alquilo C₁-C₆, alcoilo C₁-C₆ o alquil C₂-C₆ éter que está no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, fenilo, feniloxilo o flúor, o R₅ es NR₇R₈ o C(O)NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₃-C₆; R₆ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o cicloalqueno C₃-C₆; y n es 0, 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos a modo de ejemplo englobados por la invención incluyen:

25



Los compuestos según la invención se proporcionan, en determinadas realizaciones, en forma de una composición que comprende un compuesto tal como se describe y se reivindica en el presente documento en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones particularmente preferidas están en forma de dosificaciones inyectables o dosificaciones orales. Determinadas composiciones de la invención pueden proporcionarse en forma de emulsiones de aceite en agua, mientras que otras composiciones pueden estar en forma de emulsiones anhidras o preparaciones liofilizadas. Las composiciones de la invención pueden incluir, en determinadas formulaciones de vehículo de administración una ciclodextrina con el compuesto.

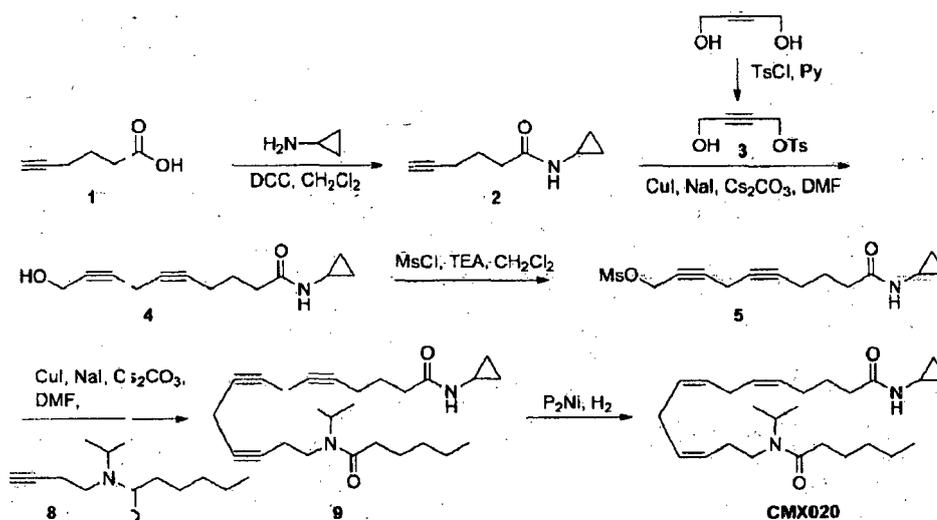
En otro aspecto, la invención engloba un kit para proporcionar analgesia a un sujeto. Un kit de este tipo incluye un compuesto tal como se describe y se reivindica en el presente documento y un dispositivo de administración para administrar el compuesto al sujeto.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para proporcionar tratamiento analgésico en un sujeto, particularmente la reducción del dolor en un sujeto. Tales métodos incluyen etapas de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se describe y se reivindica en el presente documento, por lo que se proporciona analgesia al sujeto. La administración puede realizarse, por ejemplo, mediante inyección intravenosa en bolo o en forma de infusión continua, o mediante dosificación oral con un comprimido o cápsula.

Aún en otra realización, la invención engloba el uso de análogos de AA según la invención para la fabricación de un medicamento para proporcionar analgesia en un sujeto. Además, la presente invención contempla adicionalmente compuestos según la invención para su uso para proporcionar analgesia en un sujeto.

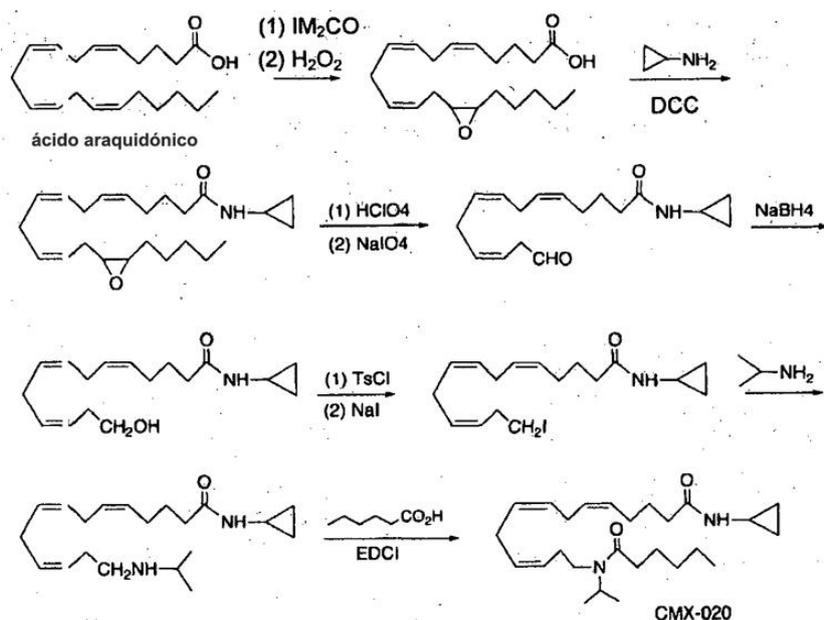
Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para reducir la fiebre en un sujeto. Un método de este tipo incluye la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito y reivindicado en el presente documento, por lo que se reduce la fiebre en el sujeto. Naturalmente, la invención engloba métodos para usar un compuesto inventivo para la fabricación de un medicamento para reducir la fiebre en un sujeto.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para proporcionar un análogo de AA que incluye etapas de:



proporcionando de ese modo un análogo de AA según la invención.

Otro método para proporcionar un análogo de AA incluye etapas de:



5 Los compuestos y métodos descritos y reivindicados actualmente proporcionan diversas ventajas con respecto a compuestos y métodos anteriores porque proporcionan un efecto analgésico con una reducción en los efectos secundarios encontrados con analgésicos anteriores.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes tras la revisión de la memoria descriptiva, las reivindicaciones y los dibujos.

10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un esquema general que ilustra el metabolismo del paracetamol.

15 La figura 2 ilustra las estructuras químicas de CMX-020 y el metabolito del paracetamol, AM404.

La figura 3 proporciona análogos de AA a modo de ejemplo de la invención incluyendo el compuesto CMX-020.

20 La figura 4 proporciona datos de respuesta a la dosis y perfil de tiempo para CMX-020 y morfina medidos en el ensayo de sacudida de la cola. Al 100% de MPE, los gráficos se separan para distinguirse mejor.

La figura 5 representa datos del ensayo de contorsión en lo que se refiere a la respuesta a la dosis en bolo y la comparación de infusión para CMX-020, morfina y Perfalgan. Al 100% de MPE, los gráficos se separan para distinguirse mejor.

25 La figura 6 proporciona la concentración plasmática de CMX-020 en ratón medida mediante CL/EM.

La figura 7 ilustra el efecto antipirético (es decir, de reducción de la fiebre) del compuesto CMX-020 en comparación con morfina en ratones.

30 Descripción detallada de la invención

I. En general

35 Antes de describir los presentes materiales y métodos, se entiende que esta invención no se limita a la metodología, protocolos, materiales y reactivos particulares descritos, ya que éstos pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares únicamente.

40 Debe observarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen la referencia al plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Además, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento. También debe observarse que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pueden usarse de manera intercambiable.

45 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto habitual en la técnica al que pertenece

esta invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o en las pruebas de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones y patentes mencionadas específicamente en el presente documento se incorporan como referencia para los fines de describir y dar a conocer los productos químicos, instrumentos, análisis estadísticos y metodologías que se notifican en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. Todas las referencias citadas en esta memoria descriptiva han de considerarse indicativas del nivel de conocimiento en la técnica. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anticiparse a tal divulgación en virtud de una invención anterior.

10 II. La invención

Los análogos de ácido araquidónico (AA) de la invención tienen efectos analgésicos similares a la morfina y otros analgésicos opioides. Sin embargo, estos compuestos tienen un mecanismo de acción diferente del de los analgésicos opioides. Las pruebas preliminares de los inventores han mostrado que los análogos de AA no tienen los efectos secundarios de adicción comunes en muchos tratamientos del dolor convencionales. Además, los resultados preliminares muestran que son posibles varias opciones de administración diferentes, incluyendo inyecciones cerebrales, inyecciones en DRG (*dorsal root ganglion*, ganglio de la raíz dorsal), inyecciones intraperitoneales, administración intranasal, inyecciones en sangre, administración transdérmica u oral. Los análogos de AA químicos pueden obtenerse mediante ingeniería o pueden administrarse particularmente para tener un efecto más sostenido que los analgésicos tradicionales. Pueden usarse liposomas, micelas, ciclodextrinas y emulsionantes para obtener preparaciones de análogo de AA más solubles y más fáciles de administrar y/o más estables. Un análogo de AA particularmente preferido descrito en el presente documento se designa CMX-020, que es químicamente similar al 14,15-EET (ácido epoxieicosatrienoico). Se observó que el 14,15-EET era el analgésico más potente de los EET naturales. Sin embargo, CMX-020 es un analgésico mucho más potente y de duración más larga que el 14,15-EET natural. La presente invención engloba además variaciones químicas basadas en CMX-020, que se prevé que sean útiles en el tratamiento analgésico (a modo de ejemplo, tales compuestos se ilustran en la figura 3). Los presentes compuestos, incluyendo CMX-020, también han demostrado efectos de reducción de la fiebre y se prevé además que encuentren uso como composiciones antipiréticas en terapias de reducción de la fiebre.

Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. "Mamíferos" significa cualquier miembro de la clase Mammalia incluyendo seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Los ejemplos de no mamíferos incluyen aves. El término "sujeto" no indica una edad o sexo particular.

Tal como se usa en el presente documento, "administrar" o "administración" incluye cualquier medio para introducir un compuesto de la presente invención en el organismo, preferiblemente en la circulación sistémica. Los ejemplos incluyen administración oral, nasal, ótica, oftálmica, bucal, sublingual, pulmonar, transdérmica, transmucosa, así como subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, epidural e intramuscular.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un trastorno, estado o enfermedad, es suficiente para llevar a cabo tal tratamiento para el trastorno o el estado o la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno o el condición o el estado patológico que está tratándose, la gravedad del trastorno o el estado o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico o el veterinario que atiende, y otros factores.

Para los fines de la presente invención, "tratar" o "tratamiento" describen el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, el estado o el trastorno. Los términos abarcan tanto tratamientos preventivos, es decir, profilácticos, como paliativos. Tratar incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el comienzo de los síntomas o las complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, el estado o el trastorno.

Un compuesto se administra a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Un compuesto puede administrarse solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable. Además, un compuesto o composición puede administrarse todo de una vez, como por ejemplo mediante una inyección en bolo, múltiples veces, tal como mediante una serie de comprimidos, o puede administrarse de manera sustancialmente uniforme a lo largo de un periodo de tiempo, como por ejemplo, usando administración transdérmica. Además, la dosis del compuesto puede variarse a lo largo del tiempo. Un compuesto puede administrarse usando una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación controlada, o combinaciones de las mismas. El término "liberación controlada" incluye liberación sostenida, liberación retardada, y combinaciones de las mismas.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse a granel como una dosis unitaria individual o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Tal como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad diferenciada de la composición farmacéutica que comprende una cantidad

predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo generalmente es igual a la dosificación del principio activo que podría administrarse a un paciente o una fracción conveniente de tal dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o una tercera parte de tal dosificación.

5 Las cantidades relativas del principio activo, el portador farmacéuticamente aceptable y cualquier componente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y el estado del ser humano tratado y dependiendo además de la vía mediante la cual va a administrarse la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1% y el 100% (p/p) de principio activo. Una dosis unitaria de una composición farmacéutica de la invención comprenderá generalmente desde aproximadamente 2 miligramos hasta aproximadamente dos gramos del principio activo, y preferiblemente comprende desde aproximadamente 10 miligramos hasta aproximadamente 1,0 gramos del principio activo.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende una composición farmacéutica de la invención y material de instrucciones. El material de instrucciones incluye una publicación, una grabación, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que se use para comunicar la utilidad de la composición farmacéutica de la invención para uno de los fines expuestos en el presente documento en un ser humano. El material de instrucciones también puede describir, por ejemplo, una dosis apropiada de la composición farmacéutica de la invención. El material de instrucciones del kit de la invención puede fijarse, por ejemplo, a un envase que contiene una composición farmacéutica de la invención o enviarse junto con un envase que contiene la composición farmacéutica. Alternativamente, el material de instrucciones puede enviarse por separado del envase con la intención de que el receptor use el material de instrucciones y la composición farmacéutica conjuntamente.

25 La invención también incluye un kit que comprende una composición farmacéutica de la invención y un dispositivo de administración para administrar la composición a un ser humano. A modo de ejemplo, el dispositivo de administración puede ser una botella de pulverización que puede apretarse, una botella de pulverización dosificadora, un dispositivo de pulverización en aerosol, un atomizador, un dispositivo de administración de polvo seco, un dispositivo de dispensación de polvo/disolvente autopropelente, una jeringuilla, una aguja, un tampón o un recipiente de medición de la dosificación. El kit puede comprender además un material de instrucciones tal como se describe en el presente documento. El kit también comprende un recipiente para las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringuillas, cajas y bolsas. Normalmente, un kit comprende indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico que prescribe desea el ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación.

35 Puede ser deseable proporcionar una ayuda de recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas mediante lo cual los números se corresponden con los días del régimen con el que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de una ayuda de recordatorio de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes, ... etc.... Segunda Semana, Lunes, Martes," etc. Otras variaciones de ayudas de recordatorio resultarán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse en un día dado.

45 En otra realización de la presente invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso propuesto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda de recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen de dosificación. Un ejemplo de una ayuda de recordatorio de este tipo es un contador mecánico, que indica el número de dosis diarias que han de dispensarse. Otro ejemplo de una ayuda de recordatorio de este tipo es una memoria de micro-chip alimentada por batería acoplada con una pantalla de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, indica la fecha en que se ha tomado la última dosis daría y/o recuerda cuando ha de tomarse la siguiente dosis.

55 Los compuestos de la presente invención, que comprenden opcionalmente otros compuestos farmacéuticamente activos, pueden administrarse a un paciente o bien por vía oral, vía rectal, vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, vía intramuscular o vía subcutánea), vía intracisternal, vía intravaginal, vía intraperitoneal, vía intravesical, vía epidural, vía ótica, vía oftálmica, vía local (por ejemplo, polvos, pomadas o gotas), o bien como pulverización bucal o nasal. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas proyectadas, preparaciones liposómicas, eritrocitos resellados que contienen el principio activo y formulaciones de base inmunológica.

60 La administración parenteral de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la rotura física de un tejido de un ser humano y la administración de la composición farmacéutica a través de la rotura en el tejido. Por tanto, la administración parenteral incluye la administración de una composición farmacéutica mediante inyección de la composición, mediante aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica y mediante aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica que penetra en el tejido. En particular, la administración parenteral incluye inyección subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular o intraesternal y técnicas de infusión intravenosa, intraarterial o de diálisis en el riñón. Por ejemplo, las composiciones

de la presente invención pueden administrarse a un sujeto mediante inyecciones cerebrales (a través de vPAG), inyecciones intratecales, inyecciones intraperitoneales o inyecciones en sangre.

5 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral comprenden el principio activo combinado con un portador farmacéuticamente aceptable tal como disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, o pueden comprender polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, solución salina isotónica, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol y glicerol), mezclas adecuadas de los mismos, triglicéridos, incluyendo aceites vegetales tales como
10 aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y/o mediante el uso de tensioactivos. Tales formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para la administración en bolo o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de dosificación unitaria
15 tal como en ampollas, en envases de múltiples dosis que contienen un conservante, o en dispositivos de un solo uso para auto-inyección o inyección por un médico.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen suspensiones, disoluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas, y formulaciones biodegradables o de liberación sostenida implantables. Tales
20 formulaciones pueden comprender además uno o más componentes adicionales incluyendo agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En una realización de una formulación para administración parenteral, el principio activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo agua libre de pirógenos estéril) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de una suspensión o disolución inyectable estéril, acuosa u oleosa (emulsión). Esta suspensión o disolución puede formularse según la técnica conocida, y puede comprender, además del principio activo, componentes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Tales formulaciones inyectables estériles pueden prepararse usando un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente
30 aceptable, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen solución de Ringer, disolución isotónica de cloruro de sodio, y aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones que pueden administrarse por vía parenteral que son útiles incluyen las que comprenden el principio activo en forma microcristalina, en una preparación liposómica o como componente de sistemas poliméricos biodegradables. Las composiciones para liberación sostenida o implantación pueden comprender materiales
35 poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero escasamente soluble o una sal escasamente soluble.

Los compuestos según la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y/o dispersantes, incluyendo, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol
40 y ácido sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede producirse mediante el uso de agentes que pueden retardar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y/o gelatina. En particular, pueden usarse liposomas, misomas y emulsionantes para hacer que los presentes compuestos sean más solubles para su
45 administración.

Las formas de dosificación pueden incluir implantes o depósitos sólidos o inyectables. En realizaciones preferidas, el implante comprende una cantidad eficaz de un agente activo y un polímero biodegradable. En realizaciones preferidas, un polímero biodegradable adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en un poliaspartato, poliglutamato, poli(L-lactida), una poli(D,L-lactida), una poli(lactida-co-glicolida), una poli(ϵ -caprolactona), un polianhídrido, un poli(beta-hidroxi-butilato), un poli(orto-éster) y un polifosfaceno. En otras realizaciones, el implante
50 comprende una cantidad eficaz del agente activo y un polímero silástico. El implante proporciona la liberación de una cantidad eficaz de agente activo durante un periodo prolongado de aproximadamente una semana a varios años.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En
55 tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) habitual inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol o ácido silícico; (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábica; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos o carbonato de sodio; (e) retardadores de disolución, como por ejemplo, parafina;
60 (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico o monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín o bentonita; y/o (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.
65

Un comprimido que comprende el principio activo puede obtenerse, por ejemplo, mediante compresión o moldeo del principio activo, opcionalmente con uno o más componentes adicionales. Los comprimidos sometidos a compresión pueden prepararse comprimiendo, en un dispositivo adecuado, el principio activo en forma de flujo libre tal como una preparación granular o en polvo, mezclado opcionalmente con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla del principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable y al menos suficiente líquido como para humedecer la mezcla.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de comprimidos incluyen diluyentes inertes, agentes de granulación y disgregación, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes tensioactivos conocidos incluyen laurilsulfato de sodio. Los diluyentes conocidos incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de sodio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y disgregación conocidos incluyen almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes aglutinantes conocidos incluyen gelatina, goma arábiga, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse usando métodos conocidos para lograr la disgregación retardada en el tracto gastrointestinal de un ser humano, proporcionando así la liberación y absorción sostenidas del principio activo. A modo de ejemplo, puede usarse un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para recubrir comprimidos. Adicionalmente a modo de ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse usando métodos descritos en las patentes estadounidenses n.ºs. 4.256.108; 160.452; y 4.265.874 para formar comprimidos de liberación controlada osmóticamente. Los comprimidos pueden comprender además un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante, o alguna combinación de éstos con el fin de proporcionar una preparación farmacéuticamente elegante y agradable.

Pueden prepararse formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos con recubrimientos o vainas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si resulta apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

También pueden usarse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Las cápsulas duras que comprenden el principio activo pueden obtenerse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Tales cápsulas duras comprenden el principio activo, y pueden comprender además componentes adicionales incluyendo, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas de gelatina blandas que comprenden el principio activo pueden obtenerse usando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Tales cápsulas blandas comprenden el principio activo, que puede mezclarse con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones orales pueden obtenerse, usando tecnología conocida, que liberan específicamente agentes administrados por vía oral en el intestino delgado o grueso de un paciente humano. Por ejemplo, las formulaciones para administrar al sistema gastrointestinal, incluyendo el colon, incluyen sistemas recubiertos entéricos, basado por ejemplo en copolímeros de metacrilato tales como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), que sólo son solubles a pH 6 y superior, de modo que el polímero sólo comienza a disolverse cuando entra en el intestino delgado. El sitio en el que se disgregan tales formulaciones de polímero depende de la tasa de tránsito intestinal y de la cantidad de polímero presente. Por ejemplo, un recubrimiento de polímero relativamente grueso se usa para administrar al colon proximal (Hardy *et al.*, Aliment. Pharmacol. Therap. (1987) 1:273-280). También pueden usarse polímeros que pueden proporcionar administración colónica específica de sitio, en los que los polímeros dependen de la flora bacteriana del intestino grueso para proporcionar la degradación enzimática del recubrimiento de polímero y por tanto para liberar el fármaco. Por ejemplo, pueden usarse en tales formulaciones azopolímeros (patente estadounidense n.º 4.663.308), glicósidos (Friend *et al.*, J. Med. Chem. (1984) 27:261-268) y una variedad de polisacáridos disponibles en la naturaleza y modificados (véase el documento WO 89/11269, (solicitud PCT PCT/GB89/00581)).

También puede usarse tecnología de liberación pulsada tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.777.049 para administrar el agente activo a una ubicación específica dentro del tracto gastrointestinal. Tales sistemas permiten la administración del fármaco en un tiempo predeterminado y pueden usarse para administrar el agente activo, opcionalmente junto con otros aditivos que pueden alterar el microentorno local para promover la estabilidad y la captación del agente, directamente al colon, sin depender de condiciones externas distintas de la presencia de agua para proporcionar liberación *in vivo*.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones,

jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, solución salina isotónica, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de almendras, aceite de maní, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo, MIGLYOL™, glicerol, aceites vegetales fraccionados, aceites minerales tales como parafina líquida, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de estas sustancias.

Además de tales diluyentes inertes, los compuestos de la presente invención también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, demulcentes, conservantes, tampones, sales, edulcorantes, aromatizante, colorantes y agentes perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol o ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma arábica, agar-agar, y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metahidróxido de aluminio, bentonita, o mezclas de estas sustancias. Las formulaciones líquidas de una composición farmacéutica de la invención que son adecuadas para administración oral pueden prepararse, envasarse y venderse o bien en forma líquida o bien en forma de un producto seco destinado a su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso.

Los agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen fosfátidos que se producen de manera natural tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietilensorbitol y monooleato de polioxietilensorbitano, respectivamente). Los agentes emulsionantes conocidos incluyen lecitina y goma arábica. Los conservantes conocidos incluyen parahidroxibenzoatos de metilo, etilo o n-propilo, ácido ascórbico y ácido sórbico. Los agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Los agentes espesantes conocidos sólo para suspensiones incluyen, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura y alcohol cetílico.

Las disoluciones líquidas del principio activo en disolventes acuosos y oleosos pueden prepararse sustancialmente de la misma manera que las suspensiones líquidas, siendo la principal diferencia que el principio activo se disuelve, en lugar de suspenderse en el disolvente. Las disoluciones líquidas de la composición farmacéutica de la invención pueden comprender cada uno de los componentes descritos con respecto a las suspensiones líquidas, entendiéndose que los agentes de suspensión no ayudarán necesariamente a la disolución del principio activo en el disolvente. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los disolventes oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de maní, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como parafina líquida.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir además un componente de ciclodextrina con el fin de, por ejemplo, mejorar la solubilidad en agua de un principio activo farmacéutico, prolongar la liberación del fármaco y mejorar las características de preparación de comprimidos. En general, se obtienen oligómeros de estructura cíclica de glucosa ("ciclodextrina") a partir de digestos de almidón de determinadas bacterias. Las ciclodextrinas más abundantes son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma que tienen 6, 7 y 8 unidades de glucosa, respectivamente. La cavidad interior de una ciclodextrina es hidrófoba y la superficie expuesta de la molécula es hidrófila. Se sabe que las ciclodextrina potencian la estabilidad, solubilidad acuosa, y reducen la volatilidad del principio activo farmacéutico. Algunos ejemplos de ciclodextrina disponible comercialmente, o derivados de la misma, son los siguientes: alfa-ciclodextrina (n.º CAS: 10016-20-3); (2-hidroxipropil)-alfa-ciclodextrina (n.º CAS: 128446-33-3); beta-ciclodextrina (n.º CAS: 7585-39-9); 6-O-alfa-D-glucosil-beta-ciclodextrina (n.º CAS: 92517-02-7); gamma-ciclodextrina (n.º CAS: 17465-86-0); y (2-hidroxipropil)-gamma-ciclodextrina (n.º CAS: 128446-344). Las ciclodextrinas particularmente útiles en la formulación de un vehículo de administración para administrar los presentes compuestos incluyen: la sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBE-beta-CD) disponible de Cydex Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial CAPTISOL; y la ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrinas disponibles de Roquette Pharma con el nombre comercial KLEPTOSE. Una formulación intravenosa a modo de ejemplo puede formularse en agua salina que contiene cloruro de sodio al 0,9%, 450 mg/ml de ciclodextrina CAPTISOL y 1,5 mg/ml del compuesto designado CMX-020 descrito y reivindicado en el presente documento.

Las composiciones para administración rectal o vaginal pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención y cualquier compuesto adicional con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente habitual, pero líquidos a la temperatura corporal, y por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el principio activo. Una composición de este tipo puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio, una preparación de enema de retención y una disolución para irrigación rectal o colónica. Las formulaciones de supositorio pueden comprender además diversos componentes adicionales incluyendo antioxidantes y conservantes. Las preparaciones o disoluciones de enema de retención para irrigación rectal o colónica pueden obtenerse combinando el principio activo con un portador líquido farmacéuticamente aceptable. Tal como se conoce en la técnica, las preparaciones de

enema pueden administrarse usando, y pueden envasarse dentro de, un dispositivo de administración adaptado a la anatomía rectal de un ser humano. Las preparaciones de enema pueden comprender además diversos componentes adicionales incluyendo antioxidantes y conservantes.

5 Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para la administración vaginal. Una composición de este tipo puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio, un material impregnado o recubierto que puede insertarse por vía vaginal tal como un tampón, una preparación de ducha o una disolución para irrigación vaginal.

10 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto según la presente invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. Los compuestos se mezclan en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable, y cualquier conservante, tampón y/o propelente que pueda requerirse. Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite tales como cremas, pomadas o pastas, y
15 disoluciones o suspensiones. Las formulaciones que pueden administrarse por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de principio activo, aunque la concentración del principio activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del principio activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los componentes
20 adicionales descritos en el presente documento.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y disoluciones también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de colirios incluyendo, por ejemplo, una disolución o suspensión al 0,1-1,0% (p/p) del principio activo en un portador líquido acuoso o oleoso. Tales colirios pueden comprender además agentes tamponantes, sales, o uno o más otros componentes adicionales
25 descritos en el presente documento. En otras realizaciones, las formulaciones que pueden administrarse por vía oftálmica comprenden el principio activo en forma microcristalina o en una preparación liposómica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para administración pulmonar pueden proporcionar el principio activo en forma de gotitas de una disolución o suspensión. Tales formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse como disoluciones o suspensiones alcohólicas acuosas o diluidas, opcionalmente estériles, que comprenden el principio activo, y pueden administrarse convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización o atomización. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más componentes adicionales
30 incluyendo un agente aromatizante tal como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tamponante, un agente tensioactivo o un conservante tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas proporcionadas mediante esta vía de administración tienen preferiblemente un diámetro promedio en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta
35 aproximadamente 200 nanómetros.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o
40 pastillas para chupar usando métodos convencionales, y pueden comprender, por ejemplo, del 0,1 al 20% (p/p) de principio activo, comprendiendo el resto una composición que puede disolverse o degradarse por vía oral y, opcionalmente, uno o más de los componentes adicionales descritos en el presente documento. Alternativamente, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden comprender un polvo o una disolución o suspensión en aerosol o atomizada que comprende el principio activo. Tales formulaciones en polvo, aerosolizadas o
45 atomizadas, cuando se dispersan, tienen preferiblemente un tamaño de partícula o gotita promedio en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los componentes adicionales descritos en el presente documento.

Para la administración parenteral en animales no humanos, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en forma de una pasta o un microgránulo y pueden administrarse como un implante, habitualmente bajo
50 la piel de la cabeza o la oreja del animal. Las formulaciones en pasta pueden prepararse dispersando un compuesto o compuestos en aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o aceite de maíz. Los microgránulos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o compuestos pueden prepararse mezclando el compuesto con un diluyente tal como Carbowax o cera de carnaúba y puede
55 añadirse un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio para mejorar el proceso de microgranulación. Naturalmente, se reconoce que puede administrarse más de un microgránulo a un animal para lograr el nivel de dosis deseado. Además, se ha encontrado que tales implantes también pueden administrarse periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal con el fin de mantener el nivel de agente activo apropiado en el organismo del animal.

60 Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1,000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, normalmente es suficiente una dosificación en el intervalo de desde aproximadamente 0,01
65 hasta aproximadamente 300 mg, siendo 1-10 mg una dosificación preferida. Sin embargo, puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que está tratándose,

de la vía de administración deseada, del compuesto particular que está administrándose y similares. La determinación de intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular está completamente dentro de la capacidad de un experto habitual en la técnica que tiene el beneficio de la presente divulgación. También se observa que los compuestos de la presente invención pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, formas que también se conocen bien por un experto habitual en la técnica.

No es crítico si los compuestos de la presente invención se administran directamente a la célula, a un tejido que comprende la célula, a un fluido corporal que está en contacto con la célula, o a una ubicación corporal desde la que el compuesto puede difundir o transportarse a la célula. Basta con que el compuesto se administre al paciente en una cantidad y mediante una vía mediante las cuales llegue una cantidad del compuesto suficiente para movilizar los lípidos en la célula, directa o indirectamente a la célula. La cantidad mínima varía con la identidad de los compuestos.

La dosificación específica y el intervalo de dosificación que pueden usarse dependen de varios factores, incluyendo las necesidades del paciente, la gravedad del estado que está tratándose y la actividad farmacológica del compuesto que está administrándose. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está completamente dentro de la capacidad habitual de un experto en la técnica en vista de esta divulgación. Se entiende que el médico, dentista o veterinario habitualmente experto determinará y prescribirá fácilmente una cantidad eficaz del compuesto para movilizar almacenes lipídicos, inducir pérdida de peso o inhibir el apetito en el paciente. Al proceder así, el médico o veterinario puede prescribir, por ejemplo, una dosis relativamente baja en primer lugar, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtenga una respuesta apropiada. Se entiende además, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier ser humano particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del ser humano, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, cualquier combinación de fármacos y la gravedad de cualquier trastorno que esté tratándose.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles cuando se formulan en forma de una dosificación inyectable farmacéutica, incluyendo un compuesto descrito y reivindicado en el presente documento en combinación con un sistema portador inyectable. Tal como se usa en el presente documento, las formas de dosificación inyectables y de infusión (es decir, formas de dosificación parenteral) incluyen inyectables liposómicos o una vesícula de bicapa lipídica que tiene fosfolípidos que encapsulan un principio activo. La inyección incluye una preparación estéril destinada al uso parenteral.

Existen ciclo clases distintas de inyecciones tal como se define por la USP: emulsiones, lípidos, polvos, disoluciones y suspensiones. La inyección en emulsión incluye una emulsión que comprende una preparación estéril, libre de pirógenos, destinada a administrarse por vía parenteral. El complejo de lípidos y el polvo para la inyección en disolución son preparaciones estériles destinadas a su reconstitución para formar una disolución para uso parenteral. El polvo para inyección en suspensión es una preparación estéril destinada a su reconstitución para formar una suspensión para uso parenteral. El polvo liofilizado para inyección en suspensión liposómica es una preparación liofilizada estéril destinada a su reconstitución para el uso parenteral que se formula de manera que permite la incorporación de liposomas, tales como una vesícula de bicapa lipídica que tiene fosfolípidos usados para encapsular un principio activo dentro de una bicapa lipídica o en un espacio acuoso, mediante lo cual puede formarse la formulación tras la reconstitución. El polvo liofilizado para inyección en disolución es una forma de dosificación para la disolución preparada mediante liofilización ("secado por congelación"), por lo que el procedimiento implica retirar el agua de los productos en estado congelado a presiones extremadamente bajas, y mediante lo cual la adición posterior de líquido crea una disolución que se adapta en todos los aspectos a las necesidades para inyecciones. El polvo liofilizado para inyección en suspensión es una preparación líquida destinada al uso parenteral que contiene sólidos suspendidos en un medio fluido adecuado y se adapta en todos los aspectos a las necesidades para suspensiones estériles, mediante lo cual se preparan los agentes medicinales destinados para la suspensión mediante liofilización. La inyección en disolución implica una preparación líquida que contiene uno o más principios activos disueltos en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes miscibles entre sí que es adecuado para inyección. La inyección en concentrado de disolución implica una preparación estéril para uso parenteral que, tras la adición de disolventes adecuados, produce una disolución que se adapta en todos los aspectos a las necesidades para inyecciones. La inyección en suspensión implica una preparación líquida (adecuada para inyección) que contiene partículas sólidas dispersas por toda una fase líquida, mediante lo cual las partículas son insolubles, y mediante lo cual se dispersa una fase oleosa por toda una fase acuosa o viceversa. La inyección en suspensión liposómica es una preparación líquida (adecuada para inyección) que tiene una fase oleosa dispersa por toda una fase acuosa de tal manera que se forman liposomas (una vesícula de bicapa lipídica que contiene habitualmente fosfolípidos usada para encapsular un principio activo o bien dentro de una bicapa lipídica o bien en un espacio acuoso). La inyección en suspensión sonicada es una preparación líquida (adecuada para inyección) que contiene partículas sólidas dispersas por toda una fase líquida, mediante lo cual las partículas son insolubles. Además, el producto puede sonicarse como un gas si se burbujea a través de la suspensión dando como resultado la formación de microesferas por las partículas sólidas.

El sistema de portador parenteral incluye uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, tales como

disolventes y codisolventes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes emulsionantes, agentes quelantes, tampones, agentes de ajuste del pH, antioxidantes, agentes reductores, conservantes antimicrobianos, agentes de carga, protectores, agentes de ajuste de la tonicidad y aditivos especiales.

5 La invención contempla además formular composiciones farmacéuticas de combinación que incluyen tanto un compuesto tal como se describe y se reivindica en el presente documento como un agente anestésico. Tales composiciones son útiles en procedimientos médicos que incluyen anestesia general, sedación para sujetos ventilados mecánicamente y sedación procedimental. En general, un “agente anestésico” es un fármaco que
10 provoca un estado de anestesia en un sujeto. Sin embargo, aunque muchos agentes anestésicos actuales producen inconsciencia, no proporcionan analgesia y deben usarse en combinación con otros fármacos. Por ejemplo, el propofol está aprobado en más de cincuenta países y están disponibles versiones genéricas. El propofol se administra regularmente en combinación con opioides, tales como fentanilo, alfentanilo, remifentanilo y sufentanilo, para proporcionar una combinación de efecto hipnótico y alivio del dolor. Tal como puede apreciarse, los
15 compuestos de la presente invención son adecuados para sustituir tales analgésicos opioides en formulaciones de combinación de anestésico/analgésico y para su uso en procedimientos médicos relacionados. Pueden usarse una variedad de agentes anestésicos en combinación con los presentes compuestos, incluyendo agentes intravenosos tales como barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato, ketamina y propofol. En una realización, el compuesto analgésico designado CMX-020 se combina en una composición farmacéutica con propofol (disponible de Astra Zeneca con el nombre comercial DIPRIVAN) para proporcionar una formulación administrada por vía intravenosa proporcionando efectos tanto hipnóticos como analgésicos.

A continuación se describen diversas realizaciones a modo de ejemplo de composiciones y métodos según esta invención en los siguientes ejemplos. En estas realizaciones, los productos específicos identificados mediante
25 números arábigos (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) se refieren a las estructuras específicas así identificadas en la siguiente descripción. Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente para fines ilustrativos. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los ejemplos siguientes y se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30 III. Ejemplos

Ejemplo 1: Caracterización de CMX-020.

35 El presente ejemplo describe la caracterización del compuesto CMX-020, que se representa en la figura 2, como lo es AM-404.

Resultados del ensayo de unión a CMX-020. Se sometió a prueba CMX-020 en el perfil completo BioPrint de Cerep, que es un panel de 158 ensayos enzimáticos y de unión a receptores *in vitro* diferentes. Para la pantalla inicial de
40 BioPrint, se usó una concentración de compuesto libre de 10 μ M, que corresponde a una dosis en bolo de 2,5 mg/kg en un ratón. Cuando se inyecta el agente terapéutico lipídico CMX-020 se une parcialmente a proteínas en suero o plasma; este análisis también muestra que se une aproximadamente el 99% de CMX-020. Por tanto, una dosis en bolo de 2,5 mg/kg sería equivalente a una concentración de compuesto libre de 0,1 μ M. Para el ensayo BioPrint, se eligió cualquier ensayo enzimático o de unión a receptores que presenta una inhibición superior al 50%, a una
45 concentración de CMX-020 de 10 μ M, para análisis adicional de CI50. La tabla 1 a continuación muestra todos los receptores en el perfil BioPrint de Cerep con inhibición superior al 50% junto con sus concentraciones CI50.

Tabla 1.

CMX-020 - Resumen de unión del ensayo (BioPrint/Cerep)		
Receptor	% de inhibición a 10 μ M	CI50 (M)
Agonista de receptores de cannabinoides CE1	98	2,10E-08
Agonista de receptores de cannabinoides CE2	98	1,50E-07
Agonista de MT1 (ML1A) - melatonina	88	1,20E-06
Agonista A3 - adenosina A3	64	2,60E-06
Agonista de receptores de opioides κ	61	4,70E-06
Antagonista de canal de Cl (activado por GABA)	80	5,10E-06
Agonista de TRPV1 (VR1)	59	7,50E-06
PPRA - Proliferador de peroxisoma activado	58	7,80E-06
Agonista de receptores de opioides δ	52	1,30E-05

50 Receptores implicados en la dependencia y adicción. De los 158 receptores y enzimas examinados en el ensayo BioPrint, se seleccionan 53 por Cerep para su implicación en el panel de dependencia y adicción (véase la tabla de categorías de receptores y enzimas a continuación). De los 53 receptores y enzimas implicados en la dependencia y adicción, CMX-020 tenía una inhibición significativa sólo en los receptores de cannabinoides y opioides. A continuación se comenta el papel de estos receptores en la dependencia y adicción.

Receptor CB1 en la dependencia y adicción. Se sabe bien que los ligandos naturales para los receptores de cannabinoides CB1, anandamida y 2-araquidonilglicerol, afectan a funciones del sistema nervioso tales como recompensa, memoria, cognición y percepción del dolor. El papel percibido de los receptores CB1 en la dependencia y adicción está dirigido en gran medida por $\Delta 9$ -THC, el componente activo en la marihuana, que es una popular droga de uso recreativo. Se cree que $\Delta 9$ -THC produce dependencia o adicción de dos maneras: imitando a los ligandos naturales para los receptores CB1 y produciendo niveles elevados de dopamina. Sin embargo, comparando la dependencia y adicción con otras drogas, la marihuana no tiene el mismo nivel de riesgo que los opioides (por ejemplo, morfina, heroína), la cocaína o el alcohol. A diferencia de los opioides, la cocaína y el alcohol, se corre un pequeño riesgo de sobredosis con la marihuana. Además, el desarrollo de dependencia de marihuana es mucho menos prevalente que la nicotina y cocaína. Aunque CMX-020 es un fuerte agonista del receptor CB1, es distinto de $\Delta 9$ -THC en que no eleva los niveles de dopamina. CMX-020 es más parecido al principio activo en Tylenol, AM404, que es un agonista tanto de CB1 como de TRPV1, y que no presenta un riesgo significativo de dependencia y adicción.

Receptores de opioides κ y receptores de opioides δ en la dependencia y adicción. Los receptores de opioides, μ , κ , δ (mu, kappa y delta), son receptores acoplados a proteínas G que se encuentran en el sistema nervioso central. Los opioides más tradicionales usados en el manejo del dolor, como morfina y fentanilo, así como el opioide altamente adictivo, heroína, son agonistas de receptores de opioides μ . De manera interesante, las propiedades adictivas de la morfina se suprimen por completo en ratones que carecen del receptor de opioides μ . Por tanto, el receptor de opioides μ es responsable de los efectos adictivos de morfina y la mayoría de otros opioides tradicionales usados en el manejo del dolor. Tal como muestra la tabla de unión del ensayo de CMX-020 anterior, CMX-020 es un agonista activo de los receptores de opioides κ y de opioides δ , pero no del receptor de opioides μ . El papel del receptor de opioides δ en la recompensa y adicción todavía se entiende escasamente, pero están apareciendo pruebas de que el receptor de opioides δ está implicado en la recompensa y adicción de los opioides. Por consiguiente, CMX-020 es un agonista de receptores de opioides δ relativamente débil (su concentración C150 como agonista de receptores δ es casi 3 veces menor que su valor como agonista de receptores δ). Pero además, se ha mostrado que la activación del receptor de opioides κ produce estados aversivos, que deben suprimir cualquier riesgo de dependencia y adicción de bajo nivel, pero indeseado, y mediado por receptores δ .

Los resultados del examen de CMX-020 en el perfil completo BioPrint (Cerep) proporcionan importante información sobre la dependencia y adicción. La principal preocupación para CMX-020 puede ser la actividad agonista de cannabinoides y opioides. Aunque CMX-020 es un fuerte agonista de CB1, no eleva los niveles de dopamina como $\Delta 9$ -THC. Su combinación de actividad CB1 y TRPV1 hace que sea similar a AM404, el principio activo en Tylenol, que se ha de mostrado que no muestra un riesgo aparente de dependencia y adicción. CMX-020 también muestra actividad agonista para los receptores de opioides κ y de opioides δ . Esta combinación parece constituir una alternativa que no crea hábito única a los opioides μ tradicionales para el tratamiento del dolor.

La tabla 2 a continuación presenta los receptores y enzimas de BioPrint de Cerep que están implicados en la dependencia y adicción, que se han examinado usando CMX-020, pero que no son activos.

Tabla 2

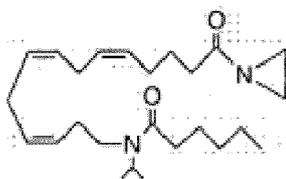
Receptores y enzimas implicados en la adicción pero no son activos para CMX-020	
Grupo/receptor	% de inhibición a 10 uM
Receptores no peptídicos Adenosina/A2A	7
Receptores no peptídicos Dopamina/D1	7
Receptores no peptídicos Dopamina/D2S	8
Receptores no peptídicos Dopamina/D3	25
Receptores no peptídicos GARA/GABAA	11
Receptores no peptídicos GABA/GABAB(1b)	-6
Receptores no peptídicos Glutamato/AMPA	9
Receptores no peptídicos Glutamato/kamato	-1
Receptores no peptídicos Glutamato/NMDA	-8
Receptores no peptídicos Glutamato/PCP	-6
Receptores no peptídicos Serotonina/5-HT1A	26
Receptores no peptídicos Serotonina/5-Ht2A	29
Receptores no peptídicos Serotonina/5-HT3	-1
Receptores no peptídicos Sigma/Sigma no selectivos	31
Receptores peptídicos Colecistocinina/CCK2	-27
Receptores peptídicos Melanocortina/MC4	0
Receptores peptídicos Opiode/mu (MOP)	26
Receptores peptídicos Opiode/NOP (ORL1)	5
Receptores nucleares Nucleares de esteroides/GR	9

Regulados por ligando de membrana GABA/GABBA	11
Canales iónicos regulados por ligando de membrana Glutamato/AMPA	9
Canales iónicos regulados por ligando de membrana Glutamato/kamato	-1
Canales iónicos regulados por ligando de membrana Glutamato/NMDA	-8
Canales iónicos regulados por ligando de membrana Glutamato/PCP	-6
Canales iónicos regulados por ligando de membrana Serotonina/5HT3	-1
Transportador de dopamina/transportador de 5HT	15
Transportador de amina-Dopamina/ transportador de dopamina	15
Transportador de amina Serotonina/transportador de 5HT	10
Distintos a cinasas-ATPasa/ATPasa(Na+/K+)	12

Ejemplo 2: Efecto analgésico de CMX-020 y formaciones intravenosas/orales.

5 Basándose en la investigación de los inventores, CMX-020, es un analgésico intravenoso de acción rápida que puede usarse como adyuvante de opioides tradicionales o como analgésico independiente. Químicamente, es un análogo estructural próximo de un conjunto de mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico que usa el organismo para controlar el dolor. Como el paracetamol, el efecto analgésico de CMX-020 también parece producirse a través de los receptores CB1 y TRPV1. Las comparaciones directas de AM404 con CMX-020 demuestran que CMX-020 es un analgésico más potente sin los efectos tóxicos. Dado que CMX-020 no tiene los efectos tóxicos del paracetamol, son posibles mayores dosis diarias. Cuando se usan mayores dosis, el efecto analgésico es similar al de la morfina.

10 CMX-020 es muy ligeramente soluble en agua y, por tanto, se formula en una emulsión de aceite en agua de color blanco opaco. Cuando se produce en cantidades a granel, contiene 10 mg/ml de CMX-020, descrito en el presente documento. Además del componente activo, CMX-020, una formulación isotónica preferida también contiene, en peso, aceite de soja (el 10%), glicerol (el 2,25%), Tween 80 (el 0,61%), fosfolípido hidrogenado (el 0,49%) y edetato de sodio (el 0,005%); con hidróxido de sodio para ajustar el pH. CMX-020 proporcionado como emulsión inyectable es isotónico y tiene un pH de 7-8,5. La fórmula estructural de CMX-020 es, C₂₆H₄₄N₂O₂:



20 Peso molecular: 416,64

25 Aún ha de establecerse el mecanismo preciso de las propiedades analgésicas de CMX-020 y ciertamente no se adopta un modo de operación específico en el presente documento. Sin embargo, como el paracetamol, los efectos de CMX-020 parecen estar mediados, en parte, a través de receptores de cannabinoides y vainilloides. Estudios con ratones deficientes en receptores de cannabinoides CB1 y de vainilloides TRPV1 (ambos homocigotos) muestran que el efecto de CMX-020 está alterado en ambos; pero en ratones deficientes en receptores de cannabinoides CB₁, el efecto analgésico de CMX-020 se bloquea casi por completo. Además, los mecanismos parecen ser únicos y diferentes de los de morfina, fentanilo y AINE.

30 CMX-020 proporcionado como emulsión inyectable (1 mg/ml) es un agente terapéutico para el dolor intravenoso de acción rápida que actúa como la morfina, proporcionando altos niveles de analgesia, que pueden establecerse a través del ajuste de la dosis. CMX-020 es aparentemente un analgésico más potente que el paracetamol, sin la química del API que hace que el paracetamol sea tóxico para el hígado. Por consiguiente, CMX-020 puede funcionar como alternativa al paracetamol, un agente terapéutico que permite reducir la dosis de opioides, o como sustituto de los opioides. La inyección intravenosa de una dosis terapéutica de CMX-020 produce rápidamente analgesia, habitualmente en el plazo de 3-5 minutos desde el comienzo de una inyección. Como con otros agentes intravenosos de acción rápida, la semivida de la equilibración hematoencefálica es de aproximadamente 1 a 3 minutos, y esto explica la rápida inducción de analgesia.

35 CMX-020 proporcionado como disolución inyectable proporciona un inicio del alivio del dolor en el plazo de 3-5 minutos tras la infusión o inyección en bolo y es apropiado para el dolor agudo leve, moderado o intenso. La duración del efecto a partir de la inyección en bolo es de 20-30 minutos. Se establece un efecto analgésico sostenido usando infusión continua. Puede ajustarse el nivel del efecto analgésico a través del ajuste de la dosis. Pueden mantenerse niveles sostenidos de analgesia durante 48 horas o más. Las aplicaciones específicas incluyen: manejo del dolor posoperatorio agudo; terapia para dolor intercurrente; unidades de cuidados intensivos; traumatismo agudo; analgesia intravenosa controlada por el paciente; y control del dolor en enfermos terminales.

También puede administrarse disolución inyectable de CMX-020 a pacientes durante cirugía o procedimientos dentales para aliviar el dolor y como adyuvante para un anestésico. La disolución inyectable de CMX-020 también reduce la fiebre en el plazo de 30 minutos tras el inicio de la administración con una duración del efecto antipirético de al menos 2 horas tras finalizar la administración.

Los inventores han determinado la equivalencia analgésica y de dosificación con paracetamol y morfina para CMX-020. Usando el ensayo preclínico de contorsión en ratones para establecer niveles relativos de analgesia, la dosis de CMX-020 que proporciona un nivel equivalente (1 vez) de analgesia a la dosis recomendada de paracetamol intravenoso (el equivalente de 1.000 mg en seres humanos) es una inyección en bolo de 0,01 mg/kg, seguido por infusión continua a una velocidad de 0,08 mg/kg/h. El nivel de analgesia establecido por el paracetamol no depende de la dosis. El nivel de analgesia establecido por CMX-020 depende de la dosis. En la tabla 3 a continuación, se muestran las dosis de CMX-020 que corresponden a mayores niveles de analgesia en comparación con paracetamol en el ensayo de contorsión en ratones (2 veces y 3 veces).

Tabla 3. Equivalencia de dosis y dosis máximas recomendadas de emulsión inyectable de CMX-020

Tabla 3.

	Analgésia equivalente a paracetamol			Dosis máximas recomendadas	DL50**
	1 vez	2 veces	3 veces	Dosis de CMX=020	Dosis de CMX-020
Bolo	0,01 mg/kg	0,02 mg/kg	0,04 mg/kg	0,08 mg/kg	2,4 mg/kg
Mantenimiento	0,08 mg/kg/h	0,16 mg/kg/h	0,32 mg/kg/h	0,64 mg/kg/h	6,4 mg/kg/h

	Para un ser humano de 70 kg			Para un ser humano de 70 kg	Para un ser humano de 70 kg
Bolo	0,6 mg	1,4 mg	2,8 mg	5,6 mg	170 mg
Mantenimiento	6 mg/h	11 mg/h	23 mg/h	45 mg/h	450 mg/h

Se establece la DL50 (abreviatura de "dosis letal, para el 50%") usando ratones. La conversión de dosis entre ratón y ser humano se basa en la conversión alométrica del área superficial corporal. Por ejemplo, una dosis en ratón de 1 mg/kg es equivalente a una dosis en ser humano de 0,08 mg/kg. Para más información sobre la conversión de dosis en especies véase: Reagan-Shaw *et.al*, FASEB J.22, 659-661 (2007).

Tabla 4. Equivalencia analgésica para un ser humano de 70 kg: dosificación para CMX-020 y morfina

	CMX-020	Morfina
Bolo	0,6 mg	0,6 mg
Bolo	1,4 mg	1,4 mg
Bolo	2,8 mg	2,8 mg
Bolo	5,6 mg	5,6 mg
Mantenimiento	6,0 mg/h	3,0 mg/h
Mantenimiento	11,0 mg/h	5,5 mg/h
Mantenimiento	23,0 mg/h	11,5 mg/h
Mantenimiento	45,0 mg/h	22,5 mg/h

También puede administrarse CMX-020 en dosis que proporcionen niveles analgésicos equivalentes a diferentes dosis de morfina, tal como se muestra en la tabla 4 anterior. Para inyecciones en bolo, el efecto analgésico de CMX-020 es equivalente al de morfina con una base de mg/kg. Por ejemplo, una dosis en bolo de 1 mg de CMX-020 establecerá aproximadamente el mismo nivel de analgesia que una dosis en bolo de 1 mg de morfina. Sin embargo, CMX-020 actuará más rápido (en el plazo de 3-5 minutos para CMX-020 frente a 20 minutos para morfina) y su efecto analgésico será de duración más corta (2-25 minutos para CMX-020 frente a 35-40 minutos para morfina). Para mantener un nivel constante de analgesia, una inyección en bolo debe ir seguida por infusión continua. Para establecer una equivalencia analgésica con morfina mediante infusión continua, se requiere el doble de la dosis en mg/kg de CMX-020: por ejemplo, una dosis de infusión de 6 mg/h de CMX-020 es equivalente a una dosis de infusión de 3 mg/h de morfina. Como la morfina, la dosis de CMX-020 puede ajustarse a lo largo de un amplio intervalo (véase la tabla 3 anteriormente) para establecer el nivel de analgesia requerido por el paciente.

Ejemplo 3: Eficacia de análogos de AA en ensayos de dolor convencionales.

En este ejemplo, los inventores comparan el funcionamiento de CMX-020 administrado por vía intravenosa tanto con Perfalgan (paracetamol intravenoso) como con morfina (el opioide intravenoso líder en el mercado) tanto en el ensayo de sacudida de la cola como de contorsión. El ensayo de sacudida de la cola representa las indicaciones de dolor agudo más intenso. El ensayo de contorsión es un ensayo de dolor más moderado que representa indicaciones de dolor perjudicial interno, pero también engloba indicaciones de dolor inflamatorio, químico y central persistente. Una importante diferencia entre los dos ensayos es la intensidad del analgésico requerida para ser

eficaz en cada uno de los ensayos. Tal como se observa a continuación, para lograr un nivel moderado de eficacia, el ensayo de sacudidas de la cola requiere una dosis aproximadamente 100 veces mayor que el ensayo de contorsión tanto de CMX-020 como de morfina. Se describe a continuación la administración de los ensayos.

5 *Ensayo de sacudida de la cola en ratón:* El ensayo de sacudida de la cola se basa en el tiempo medido hasta la retirada refleja de la cola en respuesta a una fuente de calor radiante. Se fija el tiempo de exposición máximo a la
 10 fuente de calor radiante en 10 segundos. Antes del tratamiento, se determina un tiempo de nivel inicial (BL, *baseline*) medido hasta la retirada con sacudida de la cola tras dos exposiciones a la fuente radiante separadas por un periodo de 30 min. Los ratones control se tratan por vía intravenosa con vehículo y los ratones de prueba se tratan por vía
 15 intravenosa con el compuesto de prueba analgésico. Se calculan los datos de retirada con sacudida de la cola de los ratones tratados (TM, *treated mice*) como el efecto posible máximo (MPE, *maximum possible effect*), donde $MPE = (TM - BL) / (10 - BL)$. Se mide la retirada con sacudida de la cola a los 5 min, 15 min, 30 min y 1 h. Se usan un total de
 20 3-5 ratones para cada punto de tiempo sometido a prueba.

15 *Ensayo de contorsión en ratón:* El ensayo de contorsión usa una inyección de ácido acético diluido (al 0,55%) por vía intraperitoneal que estimula una respuesta de dolor interno que da como resultado la contorsión del ratón. Se indica
 una contorsión como un estiramiento de todo el cuerpo o una contracción del abdomen. Se cuenta el número medio
 20 de contorsiones a lo largo de periodos de 5 min entre 5- 0 min, 15-20 min, 25-30 min y 35-40 minutos tras la inyección intravenosa de o bien un analgésico para ratones tratados (TM) o bien vehículo para el nivel inicial (BL).
 25 En cada punto de tiempo, se calculan los datos del ensayo de contorsión como el efecto posible máximo (MPE), donde $MPE = (1 - TM/BL) * 100$. Se usan un total de 5 ratones para cada analgésico sometido a prueba.

Comparación de funcionamiento del ensayo de sacudida de la cola - Inyección en bolo. En la figura 4, se suministra
 25 la respuesta a la dosis de CMX-020 en su vehículo de emulsión y se compara con morfina; y los dos compuestos muestran una potencia analgésica muy similar a las mismas dosis. La comparación del transcurso temporal en la
 30 figura 4 muestra que CMX-020 actúa muy rápidamente, proporcionando una respuesta analgésica máxima a los 5 minutos. La duración de esta respuesta máxima de CMX-020 se prolonga durante 30 minutos con una dosis de
 10 mg/kg. A la misma dosis, a la morfina le lleva 15 minutos establecer su efecto analgésico completo. Este efecto
 también se prolonga durante 30 minutos.

Comparación de funcionamiento del ensayo de contorsión - Inyección en bolo. En el primer gráfico de la figura 5, la
 35 respuesta a la dosis de CMX-020 y morfina muestran de nuevo una potencia similar y ambos compuestos logran un MPE del 100% a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg. Con Perfalgan (paracetamol intravenoso), una dosis de
 12,5 mg/kg establece una respuesta analgésica relativamente baja, pero medible de un MPE de aproximadamente el
 40 35%. Aunque sólo se muestra una única dosis de Perfalgan en el primer gráfico, estas pruebas muestran que el nivel de analgesia proporcionado por Perfalgan no aumenta por encima de un MPE del 35% en el ensayo de
 contorsión para dosis de hasta 200 mg/kg. A una dosis de 0,05 mg/kg, CMX-020 proporciona una mayor respuesta
 analgésica que Perfalgan a una dosis de 12,5 mg/kg; en este caso, la dosis de Perfalgan es 250 mayor que la de
 CMX-020.

40 Estudios de infusión. Para pacientes que requieren el manejo del dolor en un plazo más largo, la infusión continua de agentes terapéuticos para el dolor permite el mantenimiento de niveles constantes de analgesia durante largos
 45 periodos. En infusión continua, se administra un agente terapéutico en un fluido de infusión a una velocidad de flujo constante a través de un catéter venoso periférico. Puede controlarse la velocidad de flujo de fluidos de infusión o
 bien ajustando la velocidad de goteo, o bien de manera más precisa, usando una bomba de infusión que también
 50 controla la dosis terapéutica total administrada. En el segundo gráfico de la figura 5, los ratones recibieron una infusión de o bien CMX-020 o bien morfina a lo largo de un periodo de 24 horas. La infusión de CMX-020 y morfina
 usa una bomba Alzet terapéutica en miniatura que se conecta a una cánula en la vena yugular implantada
 quirúrgicamente. Esta bomba Alzet, que se implanta bajo la piel, administra un flujo constante de agente terapéutico
 55 a lo largo de 24 horas. Usando el ensayo de contorsión, se miden los niveles de respuesta analgésica a: las 3 horas y las 20 horas tras comenzar la infusión continua. Se eligieron las dosis tanto de CMX-020 como de morfina de
 modo que se produjeran niveles de analgesia a un MPE de aproximadamente el 50% en el ensayo de contorsión. La
 60 figura 5 muestra resultados preliminares que usan de tres a cuatro animales para cada punto de tiempo y para controles. Pueden extraerse varias conclusiones importantes a partir de este estudio. En primer lugar, puede
 sostenerse la analgesia a niveles constantes a lo largo de un periodo de 24 horas usando infusión continua. Los
 niveles de analgesia en el segundo gráfico de la figura 5 son mayores que los proporcionados por una dosis de 12,5
 mg/kg de Perfalgan (paracetamol). En segundo lugar, la dosis de CMX-020 requerida para mantener el nivel de
 analgesia aproximado de la morfina es sólo ligeramente mayor: 2 mg/kg/h de CMX-020 producen aproximadamente
 el mismo nivel de analgesia que 1 mg/kg/h de morfina. Pueden usarse mayores dosis de infusión tanto de CMX-020
 como de morfina para lograr niveles mucho mayores de analgesia.

Tal como puede apreciarse, CMX-020 es un agente terapéutico para el dolor intravenoso de acción rápida que es
 65 comparable en potencia y eficacia a la morfina. En pruebas con animales, la diferencia más significativa entre CMX-
 020 y morfina es cómo de rápido actúa el compuesto. Con CMX-020, se alcanza el efecto pico en el plazo de
 minutos; con morfina, el efecto pico requiere 15-40 minutos. En infusiones continuas, CMX-020 y morfina sostienen
 niveles analgésicos similares a lo largo de 24 horas. Aunque la dosis requerida de CMX-020 es mayor que la de

morfina para infusión continua, el coste añadido para una dosis típica de 6-10 mg de CMX-020 para un ser humano de 70 kg sería mínimo.

5 Los ensayos de sacudida de la cola y de contorsión representan diferentes aplicaciones médicas. El ensayo de sacudida de la cola representa aplicaciones de dolor agudo intenso, tales como traumatismo agudo, cuidados intensivos y dolor intercurrente. Para aplicaciones de dolor agudo intenso, CMX-020 requiere mayores dosis. Una dosis para seres humanos prospectiva para un ser humano de 70 kg para dolor agudo puede ser de 2,8 mg en una inyección en bolo para el manejo del dolor de corta duración, o de 23,0 mg/hora en infusiones continuas para el manejo del dolor en un plazo más largo. El ensayo de contorsión representa aplicaciones de dolor moderado, incluyendo las asociadas con el manejo del dolor posoperatorio. Puede administrarse CMX-020 a 0,6 mg en una dosis en bolo para aplicaciones de corta duración, o de 6,0 mg/hora en infusiones continuas para el manejo del dolor en un plazo más largo. Una dosis comparable de paracetamol es de 1000 mg.

15 Ejemplo 4 Formulaciones de análogos de AA a modo de ejemplo para tratamiento analgésico.

Pruebas preliminares muestran que CMX-020 es totalmente funcional cuando se administra usando una formulación de vehículo en emulsión para Intralipid, tal como se describe en la tabla 5. Se usa Intralipid como suplemento nutricional intravenoso y tiene un precedente en el mercado para la administración de agentes terapéuticos tales como propofol (comercializado por AstraZeneca). CMX-020 también puede prepararse con tensioactivos emulsionantes tales como un liófilo, que se espera y normalmente se usa para proporcionar almacenamiento a largo plazo y entonces se diluye en vehículo convencional para inyección. En la tabla 5 a continuación, se describe la preparación de estos dos vehículos.

Tabla 5. Componentes de la formulación de Intralipid	
Cantidades:	% (peso)
CMX-020	1%
aceite de soja	10%
fosfátido de huevo	1,20%
glicerol	2,25%
edetato de disodio deshidratado	0,01%
hidróxido de sodio (neutralizador del pH)	c.s.
agua para inyecciones	hasta el 100%

25 Preparación de vehículo de Intralipid. *Variación n.º 1:* Los inventores han demostrado satisfactoriamente esta variación con CMX-020 en modelos de animales. La formulación de Intralipid es una emulsión de aceite en agua. En la tabla 5, se muestran los componentes para la formulación de Intralipid que comprende el 1% de CMX-020 en peso. En resumen, la preparación es tal como sigue: se mezclan la fase acuosa, que comprende glicerol, edetato de disodio deshidratado, hidróxido de sodio, y agua y se filtran. En paralelo, se agita una fase de aceite que comprende 30 aceite de soja, CMX-020 y fosfátido de huevo, se filtra y se añade a la fase acuosa mediante una mezcladora estática. Entonces se hace circular la mezcla a través de un homogeneizador de alta presión hasta que se logra un tamaño medio de glóbulo de 250 nm. Entonces se filtra la emulsión, se llena en un recipiente bajo nitrógeno, y se esteriliza en autoclave. *Variación n.º 2:* Puesto que CMX 020 puro es en sí mismo un aceite ligero, no es necesario el aceite de soja y no se incluye. En esta variación de formulación, CMX-020 simplemente sustituiría el aceite de soja como componente. Esta variación permitiría concentraciones de agente terapéutico muchos mayores en la misma emulsión.

40 Preparación de vehículo de liófilo. El liófilo es una composición en emulsión anhidra que contiene agentes de crioprotección/agentes de carga y puede redispersarse mediante la adición de agua y proporcionar la emulsión que contiene agua original con una distribución del tamaño de partícula casi idéntica. Se prepara la composición en emulsión eliminando la fase acuosa mediante liofilización, lo que se logra mediante secado por congelación.

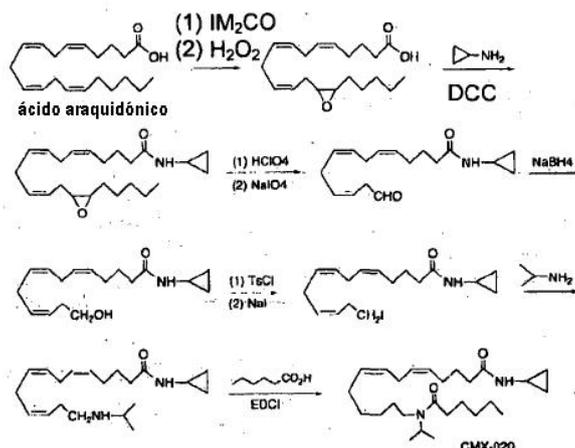
Ejemplo 5: Farmacocinética de análogos de AA a modo de ejemplo.

45 Resultados preliminares de farmacocinética mediante CL/EM de CMX-020. Se inyectó a ratones en la vena de la cola con 10 mg/kg de CMX-020. Se extrajeron muestras de sangre venosa a los 2, 5, 15, 30 y 60 min tras la inyección de CMX-020. Se centrifugaron las muestras de sangre para recoger el plasma y se extrajo CMX-020 de 15 ul de plasma con cloroformo:metanol (2:1). Se secó el extracto bajo una corriente de N₂ a temperatura ambiente, se resuspendió en fase móvil y se cuantificó mediante CL/EM. Tal como se observa en la figura 6, la concentración de CMX-020 en plasma sanguíneo disminuye con una semivida de aproximadamente 17 minutos. La extrapolación de vuelta a tiempo cero representa una concentración en plasma aproximada de 14 ng/ul (o 33 uM). Se tomaron muestras de hígado y cerebro a los 15 y 60 min tras administrarse la única dosis de CMX-020, se homogeneizaron y se extrajo CMX-020 como para el plasma. La cantidad de CMX-020 presente en cerebro fue mayor (704, 843 ng/g de tejido, n=2) que la que se encontró en el hígado (70, 211 ng/g de tejido, n=2) en el punto de tiempo de 15 min. Se encontraron menos de 20 ng/g de tejido de CMX-020 tanto en cerebro como en hígado en el punto de tiempo de 60 min. Estos resultados sugieren que existe una distribución preferente de CMX-020 en el cerebro, que se cree que

es el principal órgano diana para mediar en el efecto analgésico.

Ejemplo 6. Síntesis de análogos de AA a partir de ácido araquidónico.

- 5 El presente ejemplo ilustra un método de síntesis de análogos de AA según la invención partiendo de ácido araquidónico. El siguiente método produce el compuesto preferido CMX-020 pero el método es adecuado para proporcionar análogos relacionados a través de simplemente optimización de rutina. (N,N-carbonildiimidazol ("IM₂CO"); N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"))



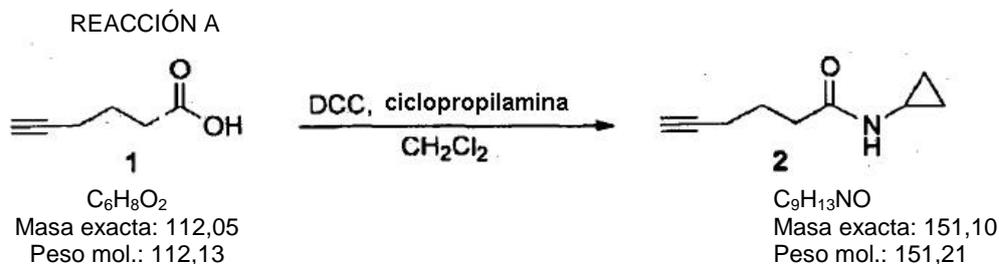
10

Ejemplo 7. Síntesis de novo de análogos de AA.

- 15 El presente ejemplo ilustra la síntesis *de novo* de análogos de AA de la invención. La síntesis ilustrada produce el análogo preferido CMX-020 pero el método es aplicable a la fabricación de compuestos relacionados, incluyendo los compuestos mostrados en la figura 3, mediante simplemente optimización de rutina.

RESUMEN DE SÍNTESIS *DE NOVO* DE CMX-020

20



25

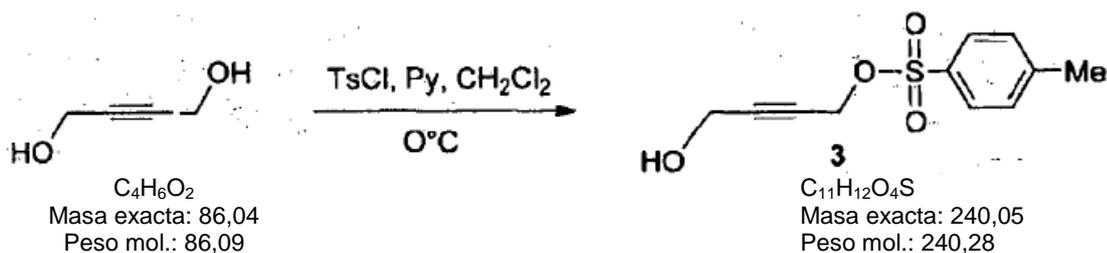
Materiales	Ácido 5-hexinoico	DCC	Ciclopropilamina	CH ₂ Cl ₂
Fuente	N.º de cat. GFS 3197	N.º de cat. Aldrich D80002	N.º de cat. Aldrich 125504	Recién destilado
Peso mol.	112,13	206,33	57,09	
Equiv.	1	1,5	1,1	
Cantidad	5 g	13,80 g	2,80 g	50 ml
Mmol	44,59	66,88	49,05	

30

A una disolución con agitación de ácido 5-hexinoico (5 g, 44,59 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC") (13,80 g, 66,88 mmol) seguido por ciclopropilamina (2,80 g, 49,05 mmol) bajo una atmósfera de argón a 0°C. Tras 2 h a 0°C, la CCF de la mezcla de reacción mostró que se completó la reacción. Se retiró el precipitado de color blanco mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo gomoso mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando columna rellena previamente Biotage (tamaño: 100 g; sistema de disolventes: EtOAc al 10-75%/hexano) dando la amida 2 pura (6,54 g, 97%) como un sólido de color blanco. Punto de fusión: 54,5-55,0°C.

35

REACCIÓN B



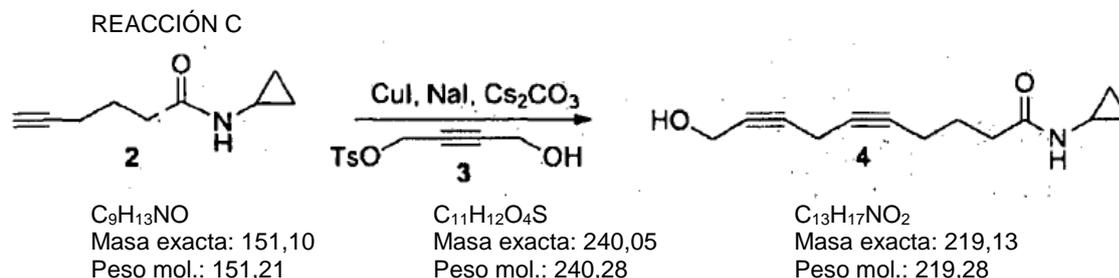
5

Materiales	2-Butin-1,4-diol	Piridina	TsCl	CH ₂ Cl ₂
Fuente	N.º de cat. GFS 80291	N.º de cat. Aldrich 270970	N.º de cat. Aldrich 240877	Recién destilado
Peso mol.	86,09	79,10 (d, 0,978)	190,65	
Equiv.	1	2	1	
Cantidad	10,00 g	18,376 g (18,78 ml)	22,145 g	100 ml
mmol	116,157	232,315	116,157	

10

A una disolución a 0°C con agitación de 2-butin-1,4-diol (10,00 g, 116,157 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) se le añadió piridina anhidra (18,276 g, 232,215 mmol) bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió en porciones TsCl (22,145 g, 116,157 mmol) a lo largo de un periodo de 15 min. Tras agitar durante otra hora a 0°C, la CCF de la mezcla de reacción reveló una razón de aproximadamente 70:30 de mono y di-tosilato, pero sin diol de partida. Se añadió agua para extinguir la reacción. Se lavó la fase de CH₂Cl₂ con agua y disolución de CuSO₄, entonces se secó finalmente sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 340 g; sistema de disolventes: EtOAc al 10-50%/hexano) dando el mono-tosilato 3 puro (20,93 g, 75%) como un producto semisólido gomoso.

15



20

Materiales	2	3	CuI	NaI	Cs ₂ CO ₃	DMF
Fuente	CRO Labs	CRO Labs	N.º de cat. Aldrich 205540	N.º de cat. Aldrich 383112	N.º de cat. Aldrich 441902	N.º de cat. Aldrich 227056
Peso mol.	151,27	240,28	190,45	149,89	325,82	
Equiv.	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	
Cantidad	1,0 g	2,06 g	1,26 g	0,99 g	2,16 g	50 ml
mmol	6,613	8,603	6,613	6,613	6,613	

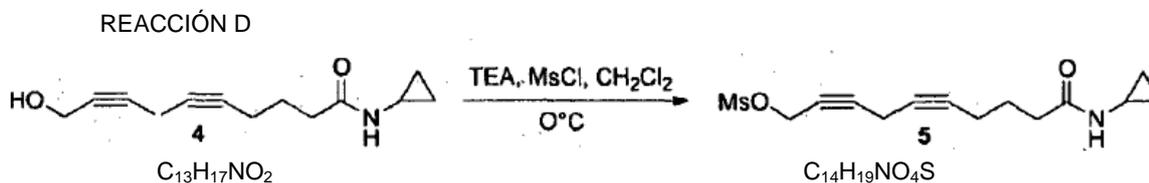
25

A una mezcla heterogénea con agitación de acetileno 2 (1,0 g, 6,613 mmol), CuI (1,26 g, 6,618 mmol), NaI (0,99 g, 6,618 mmol) y Cs₂CO₃ (2,16 g, 6,613 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a 0°C se le añadió el mono-tosilato 3 (2,07 g, 8,603 mmol) en DMF (2 ml) bajo una atmósfera de argón. Tras agitar durante 2 h a 0°C, se permitió que se calentase la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se retiró una pequeña cantidad de precipitado mediante filtración. Se lavó el filtrado con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 50 g; sistema de disolventes: EtOAc al 10-100%/hexano) dando el di-acetileno 4 puro (1,17 g, 81%).

30

El di-acetileno 4 es muy sensible a la autooxidación. Almacenar bajo argón en un disolvente apolar como hexano o tolueno que esté libre de oxígeno. Usar en la siguiente etapa tan pronto como sea práctico.

35



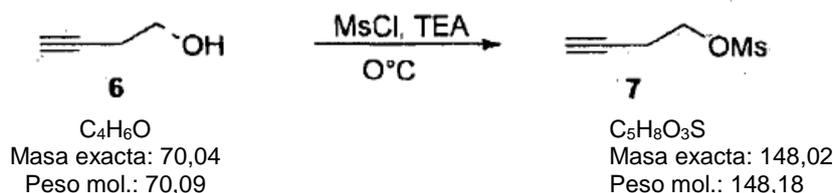
Masa exacta: 219,13
Peso mol.: 219,28

Masa exacta: 297,10
Peso mol.: 297,37

Materiales	4	TEA	MsCl	CH ₂ Cl ₂
Fuente	CRO Labs	N.º de cat. Aldrich T0886	N.º de cat. Aldrich 471259	Recién destilado
Peso mol.	219,28	101,19 (d, 0,726)	114,55 (d, 1,48)	
Equiv.	1	1,2	1,1	
Cantidad	1,17 g	0,647 g (0,89 ml)	0,672 g (0,45 ml)	25 ml
mmol	5,335	6,402	5,869	

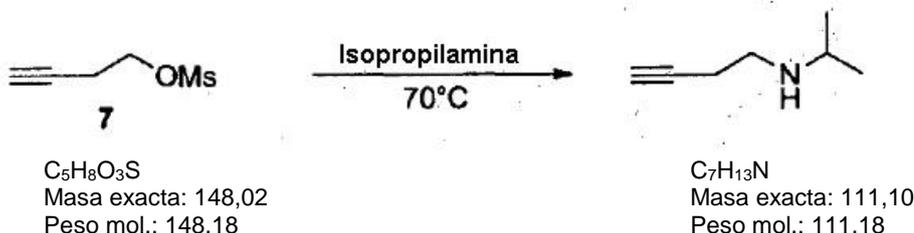
- 5 A una disolución a 0°C con agitación del alcohol 4 (1,17 g, 5,335 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml) se le añadió Et₃N (0,647 g, 6,402 mmol) bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió MsCl (0,672 g, 5,869 mmol) gota a gota mediante jeringa a lo largo de 15 min. Tras 1 h a 0°C, se extinguió la reacción con agua. Se lavó la fase de CH₂Cl₂ con agua y salmuera, entonces se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 100 g, sistema de disolventes: EtOAc al 10-75%/hexano) dando el mesilato 5 puro (1,44 g, 91 %) como un sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 88,0-88,5°C (se descompuso)

REACCIÓN E



- 15
- | Materiales | 3-Butin-1-ol | TEA | MsCl | CH ₂ Cl ₂ |
|------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Fuente | N.º de cat. Aldrich 130850 | N.º de cat. Aldrich T0886 | N.º de cat. Aldrich 471259 | Recién destilado |
| Peso mol. | 70,09 | 101,19 (d, 0,726). | 114,55 (d, 1,48) | |
| Equiv. | 1 | 1,5 | 1 | |
| Cantidad | 10,0 g | 21,65 g (29,8 ml) | 16,34 g (11,04 ml) | 100 ml |
| mmol | 142,67 | 213,95 | 142,67 | |
- 20 A una disolución a 0°C con agitación de 3-butin-1-ol 6 (10,0 g, 142,67 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) se le añadió TEA (21,65 g, 213,95 mmol) bajo una atmósfera de argón, entonces se le añadió MsCl (16,34 g, 11,04 mmol) gota a gota mediante jeringa a lo largo de un periodo de 15 min. Tras 1 h a 0°C, se extinguió la reacción con agua. Se lavó la fase de CH₂Cl₂ con agua y salmuera, entonces se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de SiO₂ usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 340 g; sistema de disolventes: EtOAc al 0-30% /hexano) dando el mesilato 7 puro (20,08 g, 95%).
- 25

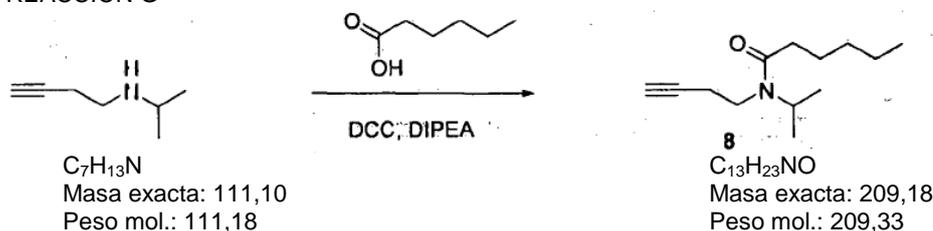
REACCIÓN F



- 30
- | Materiales | 7 | Isopropilamina | TEA |
|------------|----------|----------------------------|---------------------------|
| Fuente | Cro Labs | N.º de cat. Aldrich 320366 | N.º de cat. Aldrich T0886 |
| Peso mol. | 148,18 | 59,11 | 101,19 (d, 0,726) |
| | 1 | 1,5 | 1,5 |
| Cantidad | 5,0 g | 2,99 g | 5,12 g (7,05 ml) |
| mmol | 33,74 | 50,61 | 50,61 |
- 35 Se calentaron el mesilato 7 (5,0 g, 33,74 mmol), isopropilamina (2,99 g, 50,61 mmol) y TEA (5,12 g, 7,05 mmol) a

70°C en un tubo sellado. Tras durante 3 h, se concentró la mezcla de reacción y se secó el residuo a alto vacío dando la *N*-isopropilbut-3-in-1-amina en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

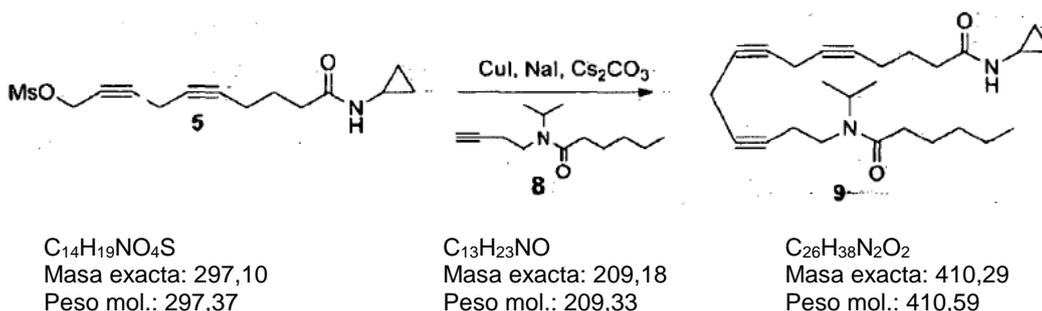
REACCIÓN G



Materiales	Amina	Ácido hexanoico	DCC	DIPEA
Fuente	Mezcla de amina en bruto de antes	N.º de cat. Aldrich 12137	N.º de cat. Aldrich D80002	N.º de cat. Aldrich 387649
Peso mol.	111,18 (amina libre)	116,16	206,33	129,24 (d, 0,742)
Cantidad	3,75 g en bruto	3,917 g	13,918 g	17,43 g (23,5 ml)

A una disolución a 0°C con agitación de ácido hexanoico (3,75 g, 33,72 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) se le añadió DCC (13,918 g, 67,44 mmol) seguido por adición de DIPEA (17,43 g, 84,43 mmol) y la *N*-isopropilbut-3-in-1-amina en bruto (3,75 g, 33,72 mmol) de antes bajo una atmósfera de argón. Tras agitar durante 2 h a 0°C, se retiró el precipitado de color blanco mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo gomoso mediante cromatografía en columna de SiO_2 usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 100 g; sistema de disolventes: EtOAc al 0-40% /hexano) dando la amida pura 8 (6,42 g) como un aceite viscoso.

REACCIÓN H

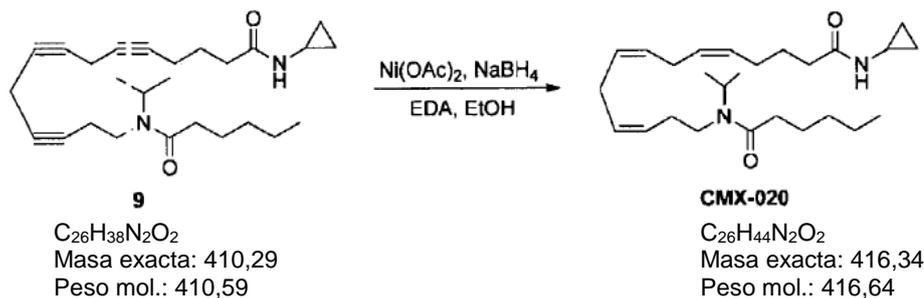


Materiales	5	8	CuI	NaI	Cs_2CO_3	DMF
Fuente	CRO Labs	CRO Labs	N.º de cat. Aldrich 205540	N.º de cat. Aldrich 383112	N.º de cat. Aldrich 441902	N.º de cat. Aldrich 227056
Peso mol.	297,37	209,33	190,45	149,89	325,82	
Equiv.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Cantidad	1,2 g	0,844 g	0,768 g	0,604 g	1,314 g	50 ml
mmol	4,035	4,035	4,035	4,035	4,035	

A una mezcla heterogénea a 0°C con agitación del acetileno 8 (0,844 g, 4,035 mmol), CuI (0,768 g, 4,035 mmol), NaI (0,604 g, 4,035 mmol) y Cs_2CO_3 (1,314 g, 4,035 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se le añadió una disolución del mesilato 5 (1,2 g, 4,035 mmol) en DMF (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Tras agitar durante 2 h a 0°C, se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante unas 24 h adicionales. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) se retiró la masa precipitada mediante filtración. Se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de SiO_2 usando una columna rellena previamente Biotage (tamaño: 100g; sistema de disolventes: EtOAc al 10-75%/hexano) dando el *tris*-acetileno 9 (1,3 g, 89%) como un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa lo antes posible.

El *tris*-acetileno 9 es extremadamente sensible a la autooxidación. Almacenar bajo argón en un disolvente apolar como hexano o tolueno que esté libre de oxígeno.

REACCIÓN I



5

Materiales	Triacetileno 9	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	NaBH ₄	EDA
Fuente	CRO labs	RM7H21	Aldrich	Fluka
Peso mol.	410,59	248,86	37,83	60,1 (d, 0,897)
Equiv.	1	2	2	9
Cantidad	0,50 g	0,606 g	0,092 g	0,658 g (0,73 ml)
mmol	1,217	2,435	2,43	10,948

10

15

20

A una disolución a temperatura ambiente con agitación de acetato de níquel tetrahidratado (0,606 g, 2,435 mmol) en EtOH absoluto (5 ml) se le añadió NaBH₄ sólido (0,092 g, 2,43 mmol) bajo una atmósfera de H₂ (globo ~ 1 atm). Se agitó la suspensión de color negro resultante durante 30 min, entonces se añadió etilendiamina destilado (0,658 g, 10,948 mmol) mediante jeringa. Tras completarse la adición, se agitó la suspensión durante otros 15 min, entonces se añadió el triacetileno 9 (0,50 g, 1,217 mmol) en EtOH absoluto (5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente, bajo H₂ (globo ~ 1 atm) durante 3 h, la CCF mostró que se completó la reacción. Se añadió etil éter D (50 ml) para diluir la mezcla de reacción que entonces se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice para retirar el catalizador y la etilendiamina. Se concentró el filtrado a presión reducida y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-75%/hexanos) dando CMX-020 como un aceite incoloro (91%). El análisis de HPLC (C18, acetonitrilo/H₂O 70/30) de este producto mostró aproximadamente el 10% de producto sobresaturado, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. dando CMX-202 como un producto puro al 99% como un aceite viscoso. CMX-020 se almacena bajo argón a -20°C o -80°C.

Ejemplo 8 Efecto antipirético de CMX-020

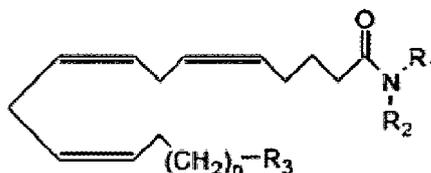
25

30

Este ejemplo demuestra el efecto antipirético del compuesto CMX-020 en comparación con morfina. Se obtuvieron registros de temperatura corporal en ratones macho (30 gramos) usando una sonda de temperatura rectal de ratón. Se registró el nivel inicial dos veces durante 10 minutos a intervalos de 2 minutos con una separación de 15 minutos sin registro. Tras una inyección en bolo i.v. de o bien CMX-020 (10 mg/kg) o bien morfina (-10 mg/kg) se registró la temperatura corporal cada 2 minutos durante 50 minutos. La figura 7 ilustra el efecto antipirético del compuesto CMX-020 en comparación con morfina.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura:

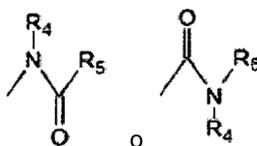


en la que: R₁ es H, o un alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₃-C₆ que está no sustituido o sustituido con al menos un grupo hidroxilo; y

R₂ es H, o un alquilo C₁-C₃; o

R₁ y R₂ forman un anillo heterocíclico C₃-C₆ con el nitrógeno unido a dichos R₁ y R₂;

R₃ es



en la que:

R₄ es H, o un alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₃-C₆;

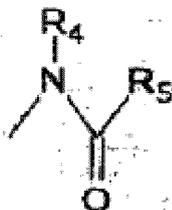
R₅ es un alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o alquil C₂-C₆ éter que está no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, fenilo, feniloxilo o flúor, o R₅ es NR₇R₈ o C(O)NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₃-C₆;

R₆ es H, o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₃-C₆; y

n es 0, 1 ó 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es



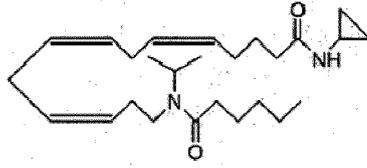
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R₅ es un grupo alquilo en C₅ lineal.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₁ es un grupo ciclopropilo y R₂ es H.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₄ es un grupo isopropilo en C₃.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que n es 1.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estructura:

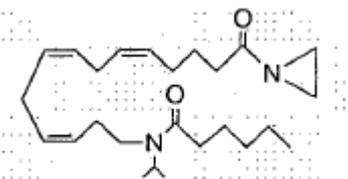


8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

5

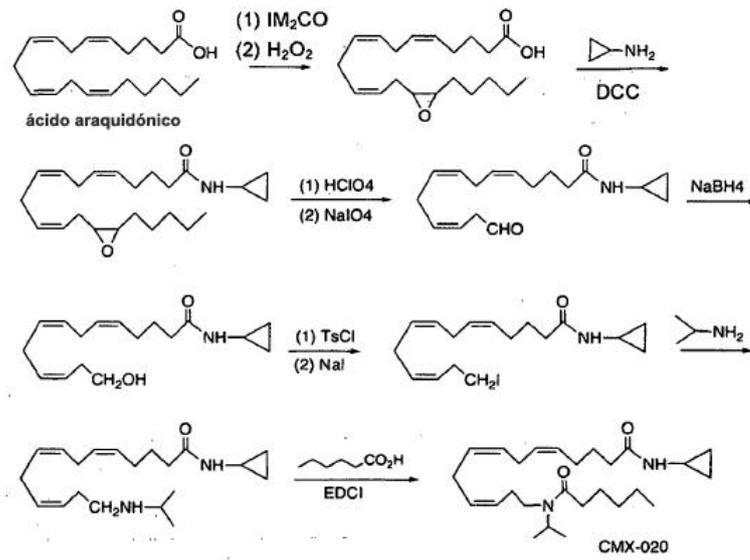


y



5

10. Composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Composición según la reivindicación 10, en la que dicha composición está en forma de una dosificación inyectable, una dosificación oral, una emulsión de aceite en agua o una emulsión anhidra.
12. Composición según la reivindicación 10, en la que dicha composición comprende una ciclodextrina.
- 15 13. Composición según la reivindicación 10, que comprende además un agente anestésico.
14. Kit para proporcionar analgesia a un sujeto, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un dispositivo de administración para administrar dicho compuesto al sujeto.
- 20 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la fabricación de un medicamento para proporcionar analgesia en un sujeto.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso para proporcionar analgesia en un sujeto.
- 25 17. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la fabricación de un medicamento para reducir la fiebre en un sujeto.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en reducir la fiebre en un sujeto.
- 30 19. Método para proporcionar un análogo de ácido araquidónico (AA), que comprende las etapas de:



20. Método para proporcionar un análogo de ácido araquidónico (AA), que comprende las etapas de:

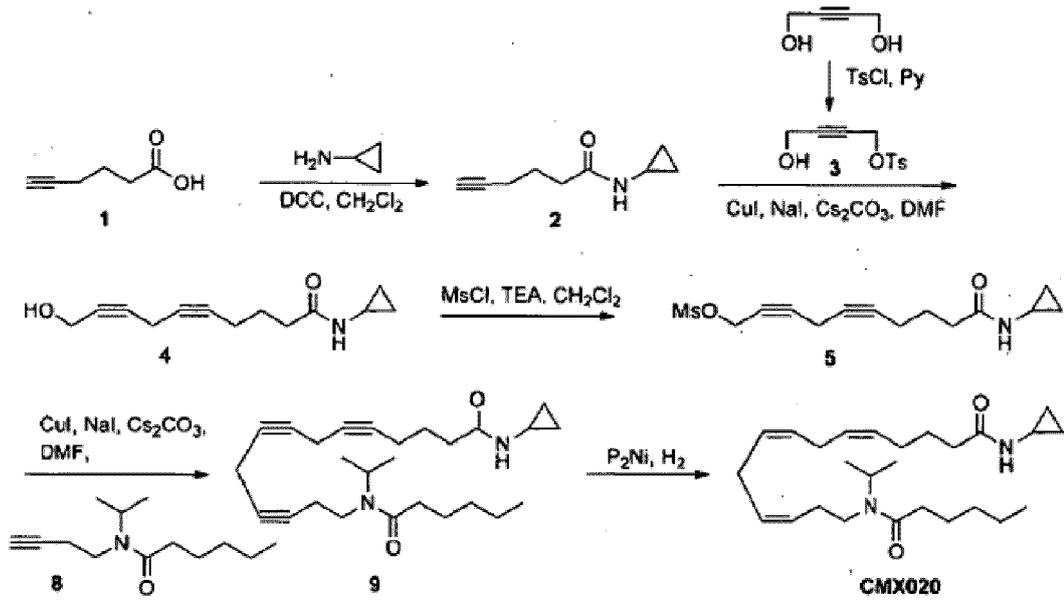
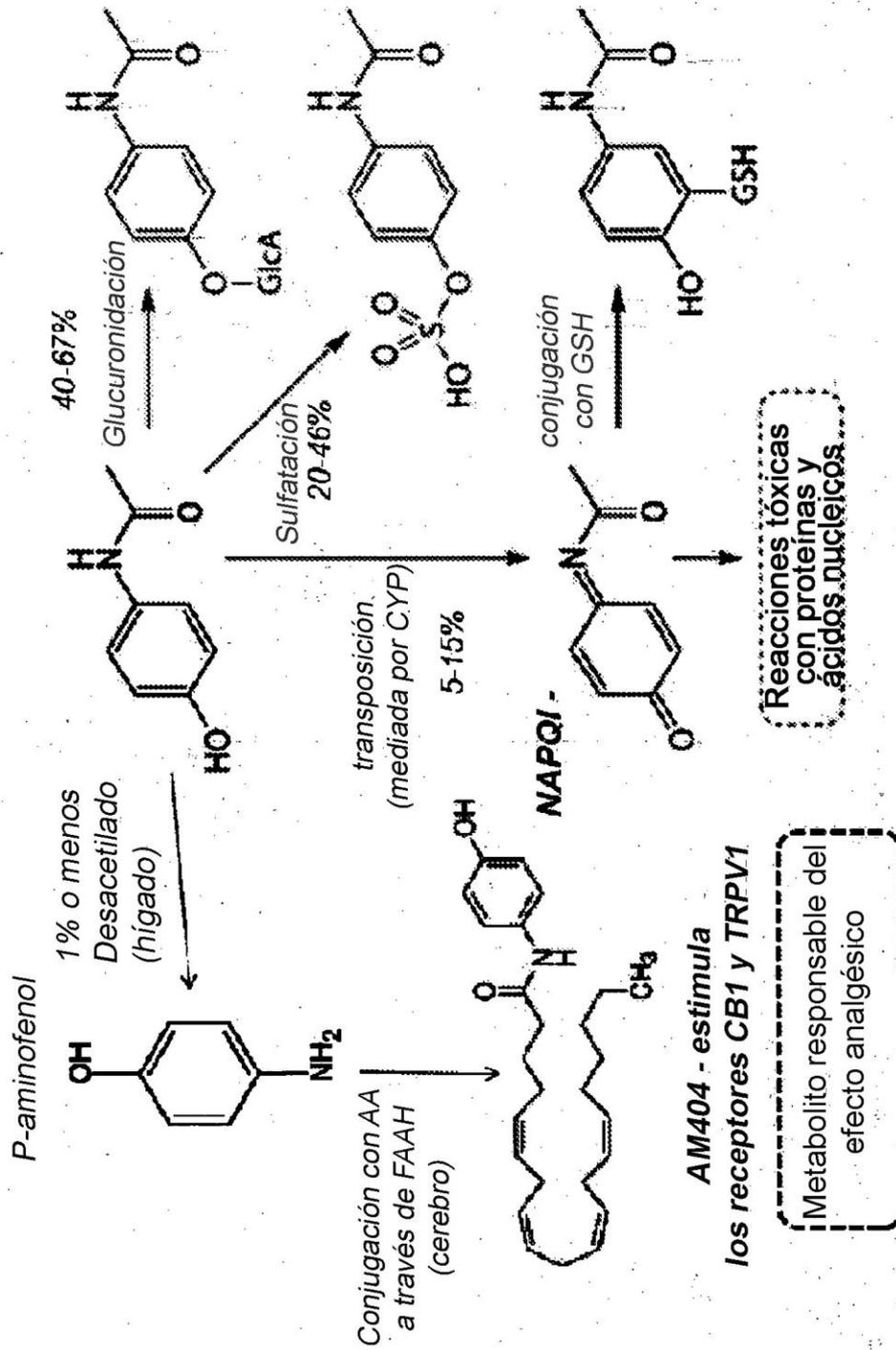
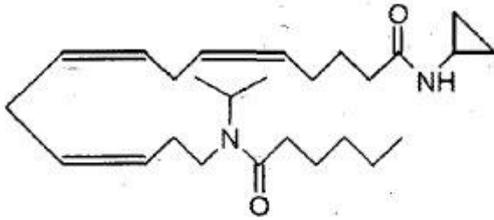


Fig. 1



CMX020



AM404

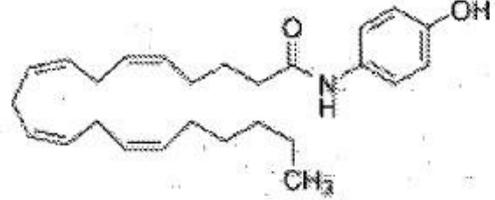
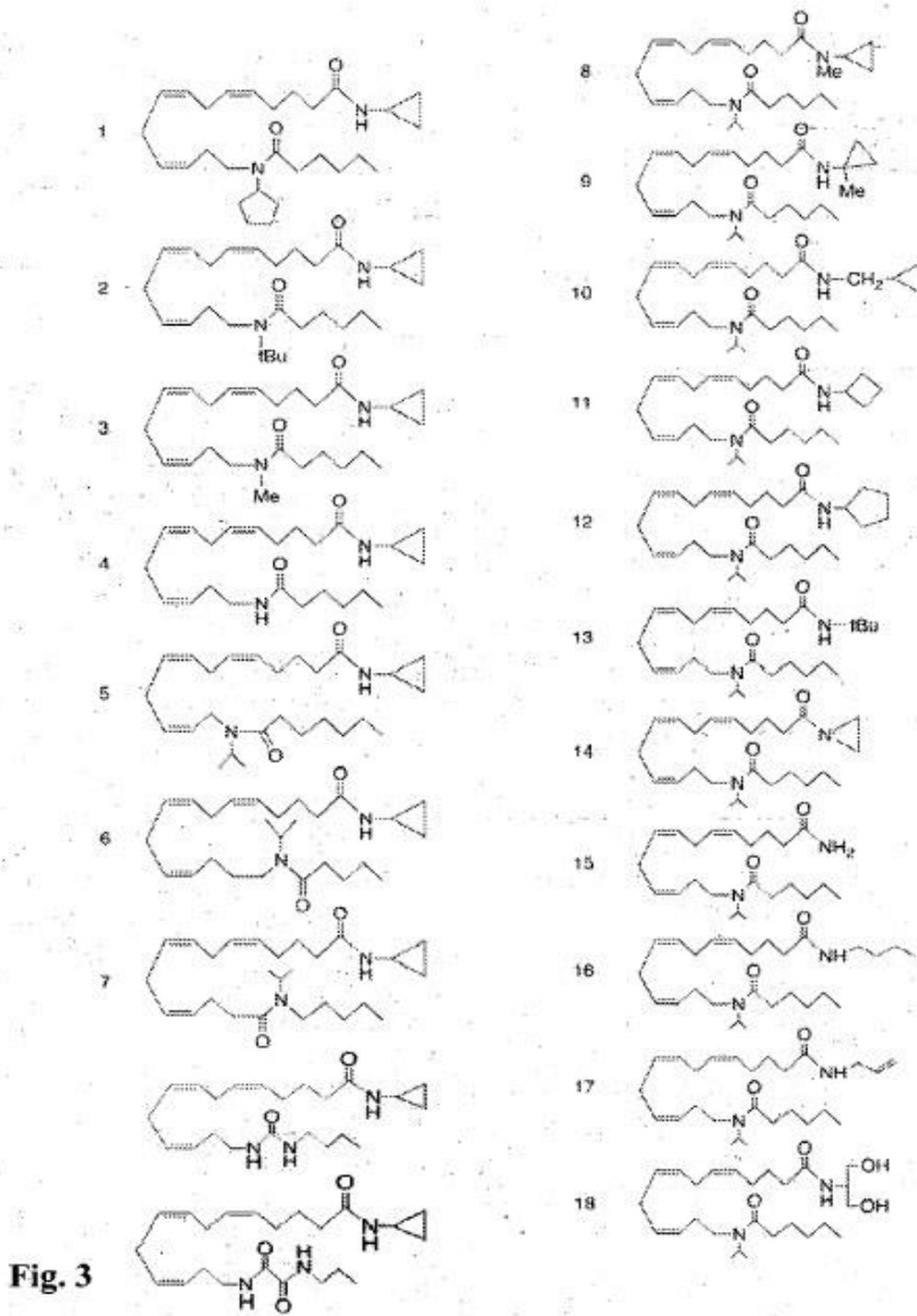
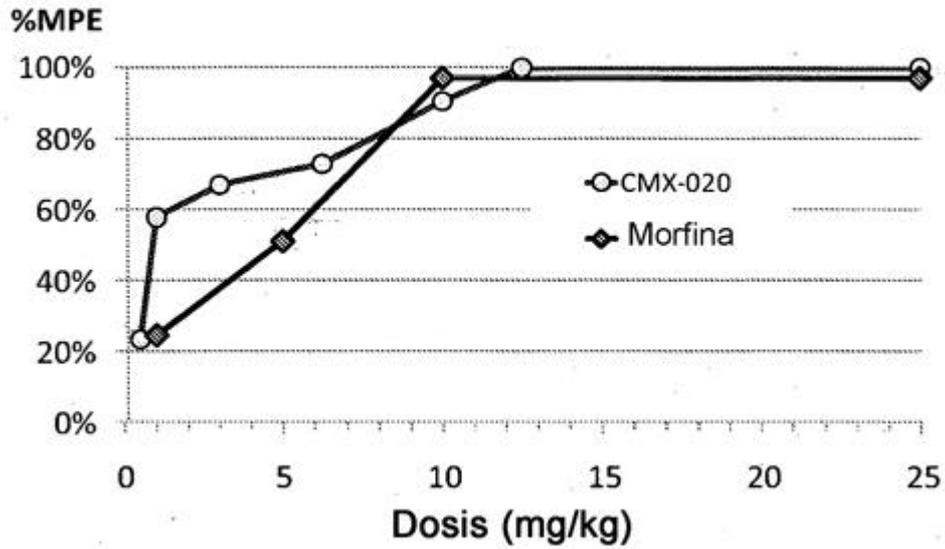


Fig. 2



**Sacudida de la cola. Respuesta a la dosis
CMX-020 y morfina**



**Sacudida de la cola. Comparación del transcurso temporal
para inyección en bolo de CMX-020 y morfina**

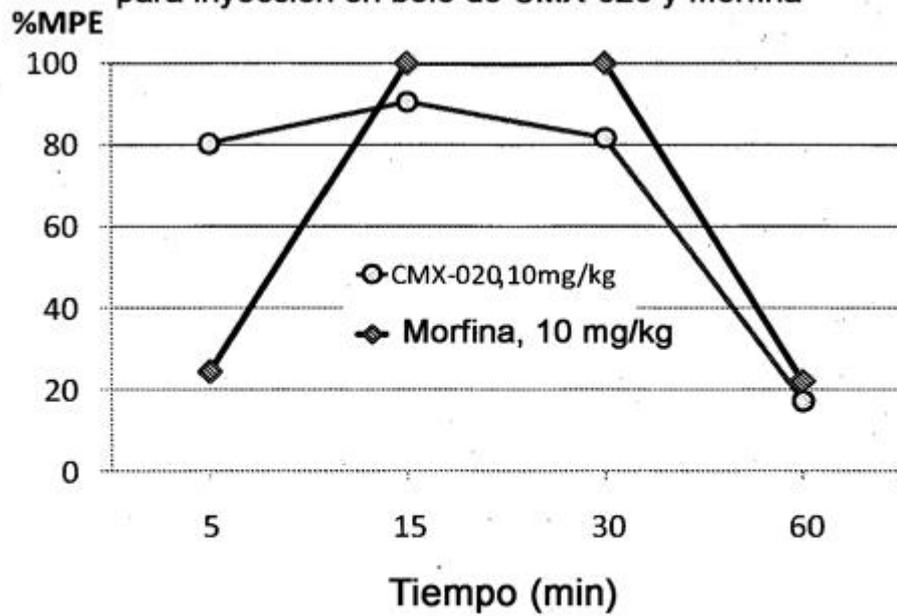
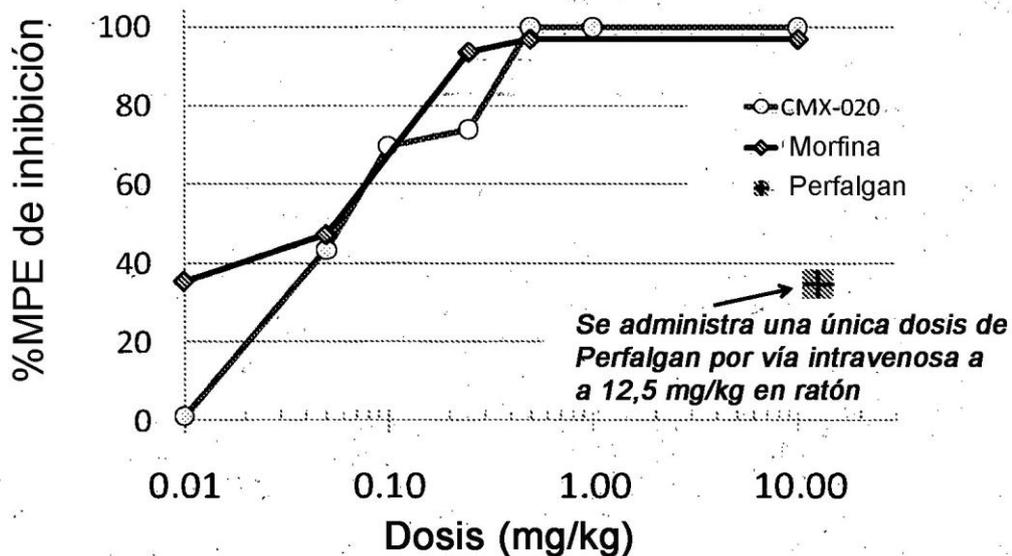


Fig. 4

Ensayo de contorsión. Respuesta a la dosis para CMX-020, morfina y Perfalgan



Datos de infusión continua (Preliminares)
 Nivel de respuesta analgésica en el ensayo de contorsión.
 Comparación de CMX-20 y morfina

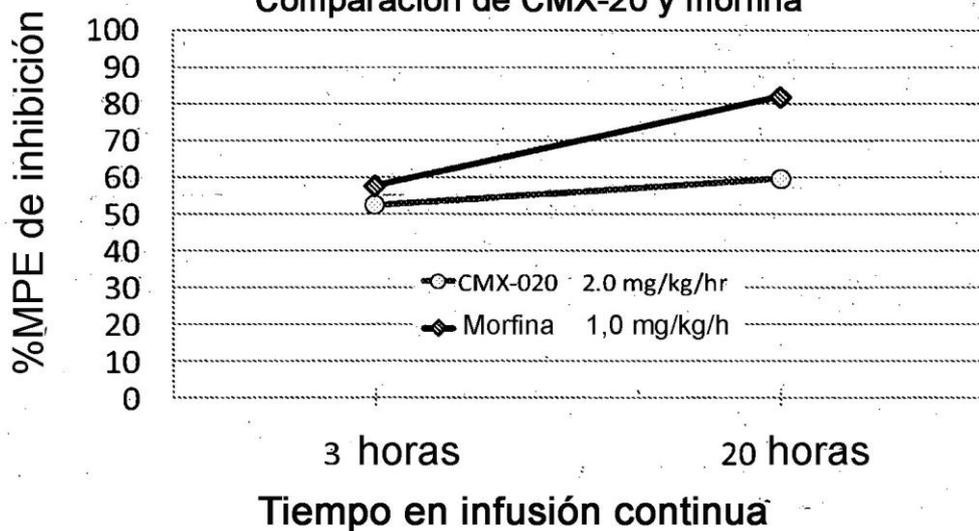


Fig. 5

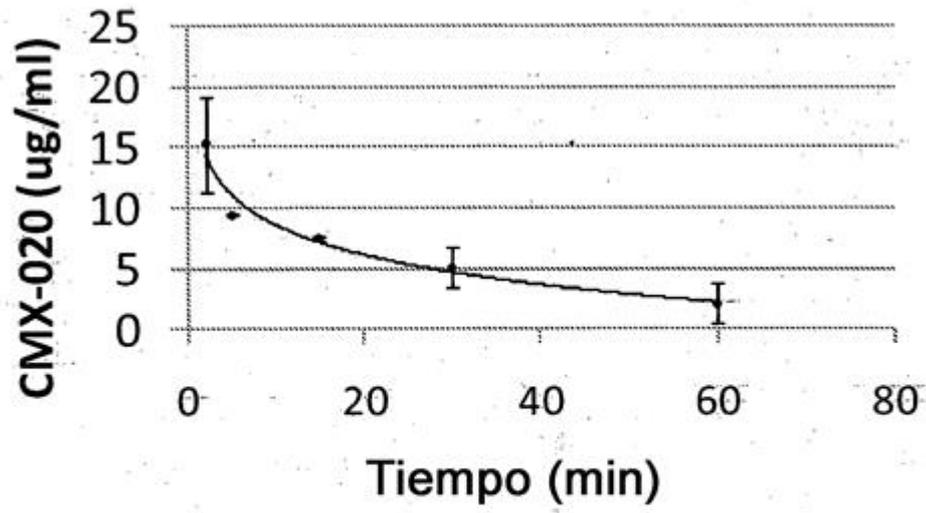


Fig. 6

Temperatura corporal (°C) tras CMX-20 y morfina (10 mg/kg) i.v.

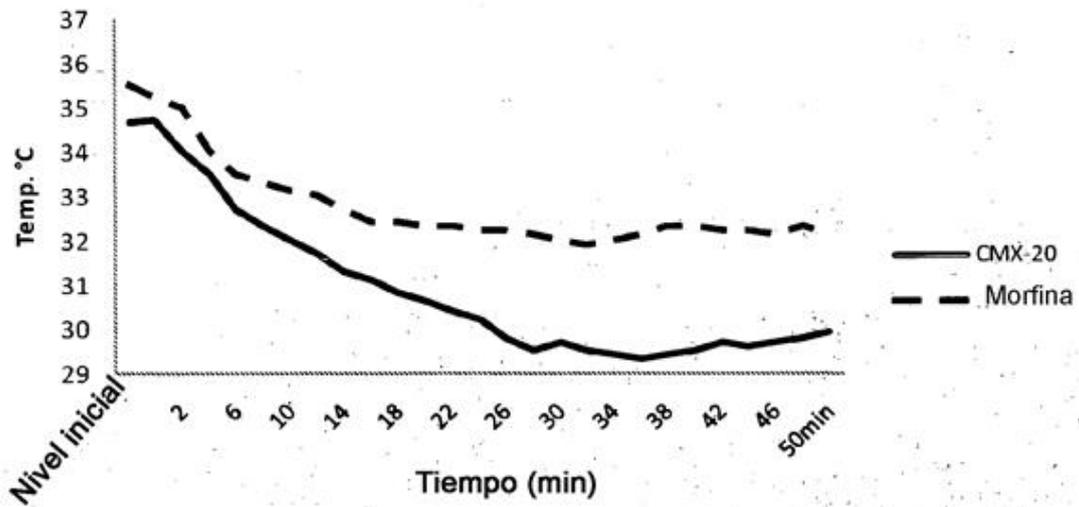


Fig. 7