

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2011 E 11705047 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2528598**

54 Título: **Compuestos para la supresión de un trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso**

30 Prioridad:

27.01.2010 JP 2010015935

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

17.02.2016

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

KITAMOTO, NAOMI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 560 215 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

Compuestos para la supresión de un trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un medicamento que suprime (o mitiga) varios síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor) debido a trastornos de los nervios periféricos provocados por agentes anticancerosos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor y similares) asociados a la quimioterapia del cáncer a menudo presentan problemas en tratamientos contra el cáncer. Por ejemplo, una gran variedad de efectos secundarios tales como náuseas (vómitos), pérdida de cabello, anorexia, diarrea, estreñimiento, entumecimiento de extremidades, dolor, estomatitis, leucopenia y similares son conocidos como los efectos secundarios de los agentes anticancerígenos tales como paclitaxel (taxol) y similares. Entre estos efectos secundarios, los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tales como entumecimiento, dolor y similares) causados por trastornos de los nervios periféricos carecen de un método de mejora eficaz.

- 15 Los síntomas agudos de dichos trastornos de los nervios periféricos comprenden el dolor muscular y la neuralgia, y estos síntomas acompañan entumecimiento y dolor en los dedos y dedos de los pies a medida que avanza el tratamiento. Cuando los síntomas se agravan, la calidad de vida (CDV) de los pacientes se degrada notablemente como lo demuestra la dificultad para usar los dedos con habilidad, un mayor riesgo de caída por dificultad para caminar debido a los dedos de los pies entumecidos y similares.

- 20 En la actualidad, no se dispone de ningún medicamento clínicamente eficaz para estos síntomas neurológicos, y por lo tanto, cuando se desarrollan estos síntomas neurológicos durante el tratamiento con agentes contra el cáncer, o bien se reduce la posología de los agentes anticancerosos o se interrumpe la medicación o se retira. Incluso cuando se detiene el tratamiento, las secuelas de los síntomas neurológicos continuos tales como adormecimiento y similares menudo permanecen.

- 25 En vista de lo anterior, los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tales como entumecimiento, dolor y similares) por trastornos de los nervios periféricos causados por la administración de un agente anticanceroso forman un factor limitante de la dosis de diversos agentes anticancerosos, y se ha deseado el desarrollo de un fármaco terapéutico para mitigar estos síntomas neurológicos asociados a un tratamiento con un agente contra el cáncer (documento no de patente 1 y documento no de patente 2).

- 30 Aunque el dolor desempeña la función más importante para la defensa biológica, también es bien conocido por producir un intenso dolor invasivo representado por un dolor neuropático, que supera el nivel de su función y es innecesario para el cuerpo. El dolor neuropático es un dolor intenso que continúa incluso después de una cura completa de un tejido lesionado como por ejemplo los sistemas nerviosos central y periférico, que incluye hiperalgesia en la que incluso una estimulación de dolor leve se siente como un dolor intenso, dolor espontáneo que
35 acompaña a la disestesia incómoda, alodinia en la que incluso una estimulación por ligero contacto que no desarrolle un dolor en sí mismo provoca un dolor y similares.

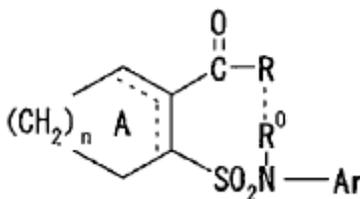
- Sigue sin estar claro en qué sitio dicho dolor neuropático es expresado por qué mecanismo. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado algunos modelos animales de dolor neuropático, y el esclarecimiento de su mecanismo de aparición está en curso. Los modelos representativos comprenden el modelo de ligadura del nervio de la médula espinal por Kim y Chung (documento no de patente 3), el modelo de ligadura parcial del nervio ciático por Seltzer *et al.* (documento no de patente 4), el modelo con ligadura suave del nervio ciático en varios sitios por Bennett *et al.* (documento no de patente 5), el modelo con ligadura y escisión del nervio tibial y el nervio sural completo, dejando el nervio sural, por Decosterd y Woolf (documento no de patente 6) y similares, todos los cuales crean patología similar al dolor neuropático crónico humano, causando trastornos de los nervios periféricos.

- 45 Se ha aclarado por el análisis de estos modelos animales que el desarrollo del dolor neuropático comprende el causado por cambios en el nervio periférico, tal como un aumento mantenido de la sensibilidad o la activación espontánea y similares del nervio periférico a partir de un trastorno del nervio periférico (documento no de patente 7), y el causado por los cambios en la médula espinal o centro de mayor nivel (documento no de patente 8). Los cambios en la médula espinal son producidos por la activación de microglías, y factores tales como citocinas y
50 similares producidos y liberados de las microglías activadas se consideran que estimulan las neuronas secundarias y aumentan la sensibilidad al dolor.

- Se ha publicado, por otra parte, que incidentes similares a los del modelo de dolor neuropático también se producen en modelos animales de síntomas neurológicos causados por la administración de un agente anticanceroso. Es decir, mediante la administración de un agente anticanceroso, tal como paclitaxel, vinblastina y similares, se produce
55 hiperalgesia junto con un trastorno de los nervios periféricos (documento no de patente 9), y se activa la microglía en la médula espinal (documento no de patente 10). De lo anterior, se considera que el mecanismo de expresión similar

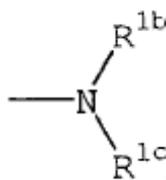
al del dolor neuropático interviene también en la expresión de los síntomas neurológicos en seres humanos, lo que es debido a trastornos de los nervios periféricos causados por el administración de un agente anticanceroso.

El documento de patente 1 describe que (i) un compuesto representado por la fórmula:



5 en donde

R es un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo representado por la fórmula: $-OR^1$ en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo representado por la fórmula:



10

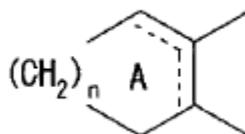
en donde R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), y R^{1c} es igual o diferente de R^{1b} , un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

R^0 es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático, o R y R^0 en combinación forman un enlace,

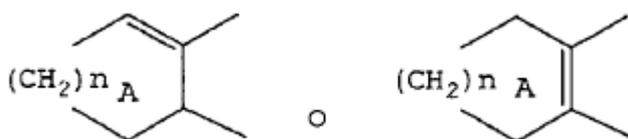
15 el anillo A es un cicloalqueno sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (1) un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), (2) un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), (3) un grupo representado por la fórmula: $-OR^{11}$ en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), y (4) un átomo de halógeno,

Ar es un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

20 un grupo representado por la fórmula:

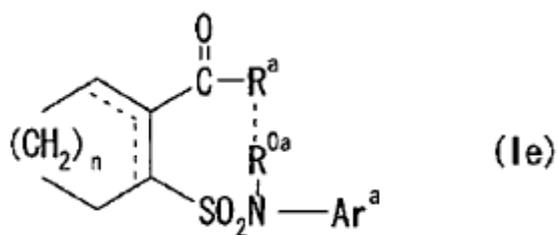


es un grupo representado por la fórmula:



y n es un entero de 1 a 4, y

25 (ii) un compuesto representado por la fórmula:



en donde

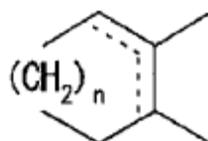
- 5 R^a es un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo representado por la fórmula: $-OR^{1a}$ en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo representado por la fórmula:



en donde R^{4a} y R^{5a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

- 10 R^{0a} es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático, o R^a y R^{0a} en combinación formar un enlace, Ar^a es un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:

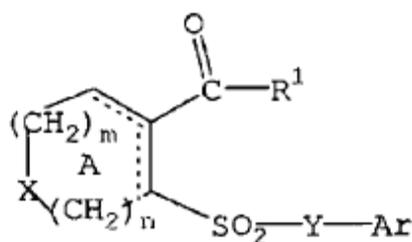


15

y n es un entero de 1 a 4,

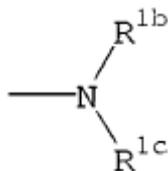
- 20 una de sus sales y uno de sus profármacos tienen un efecto inhibitor de la producción de óxido nítrico (NO) y un efecto inhibitor de la producción de citocinas inflamatorias, tales como TNF- α , IL-1, IL-6 y similares, y son útiles como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades como por ejemplo enfermedades cardíacas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas, septicemia, choque septicémico y similares; y

El documento de patente 2 describe que un compuesto representado por la fórmula:



en donde

- 5 R¹ es un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo representado por la fórmula: -OR^{1a} en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo representado por la fórmula:



en donde R^{1b} y R^{1c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

X es metileno, NH, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno,

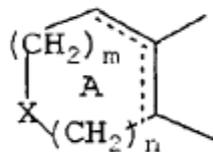
- 10 Y es metileno que opcionalmente tiene sustituyente(s) o NH que opcionalmente tiene sustituyente(s),

el anillo A es un anillo de 5 a 8 eslabones que opcionalmente tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), (2) un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), (3) un grupo representado por la fórmula: -OR² en donde R² es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidrocarburo alifático que opcionalmente tiene sustituyente(s), y

- 15 (4) un átomo de halógeno,

Ar es un grupo de hidrocarburo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



- 20

m es un número entero de 0 a 2,

n es un número entero de 1 a 3, y

el total de m y n es 4 o menos;

- 25 a condición de que cuando X es un grupo metileno, entonces Y debe ser un grupo metileno que opcionalmente tiene sustituyente(s),

una de sus sales y uno de sus profármacos

- 30 tienen un efecto inhibitor de la producción de óxido nítrico (NO) y un efecto inhibitor de la producción de citocinas inflamatorias, tales como TNF- α , IL-1, IL-6 y similares, y son útiles como agentes para la profilaxis o tratamiento de enfermedades como por ejemplo enfermedades cardíacas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas, septicemia, choque septicémico y similares.

El documento de patente 11 describe que los compuestos descritos en el documento de patente 1 y/o el documento de patente 2 anteriormente mencionados tienen una acción inhibitor de la señal de TLR (en particular, TLR4), y son útiles como agentes para la supresión de la producción o la expresión de un factor seleccionado de IL-2 (interleucina-

2), IL-3, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, MIP-2 (proteína 2 inflamatoria de macrófagos), KC (quimiocina derivada de queratinocitos), GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), IFN (interferón)- γ y prostaglandina E2 y similares, etc.

5 Los documentos de patente 3 - 13 describen que los compuestos descritos en el documento de patente 1 y/o el documento de patente 2 anteriormente mencionados pueden utilizarse para el tratamiento del dolor.

Sin embargo, los documentos de patente 1 - 13 no describen que los compuestos descritos en el documento de patente 1 y/o el documento de patente 2 anteriormente mencionados pueden suprimir trastornos de los nervios periféricos provocados por agentes anticancerosos.

Lista de documentos

10 Documentos de patente

documento de patente 1: W099/46242

documento de patente 2: WO01/10826

documento de patente 3: WO01/56562

documento de patente 4: WO02/13816

15 documento de patente 5: WO02/32859

documento de patente 6: WO03/013513

documento de patente 7: WO02/45750

documento de patente 8: WO03/084527

documento de patente 9: WO2006/118329

20 documento de patente 10: WO2007/114296

documento de patente 11: WO2007/123186

documento de patente 12: WO2007/132825

documento de patente 13: WO2008/004673

documento de patente 14: EP2018872

25 Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Beinert T., Masuhr F., Mwela E., Schweigert M., Flath B., Harder H., *et al.* Neuropathy under chemotherapy. *Eur. J. Med. Res.* 2000; 5: 415-23.

Documento no de patente 2: Cavaliere R., Schiff D. Neurologic toxicities of cancer therapies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6:218-26.

30 Documento no de patente 3: Kim S.H., Chung J.M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.

Documento no de patente 4: Seltzer Z., Dubner R., Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218.

35 Documento no de patente 5: Bennett G.J., Xei Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.

Documento no de patente 6: Decosterd I., Woolf C.J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 87: 149-158.

Documento no de patente 7: Campbell, J. N. y Meyer, R. A. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52, 77-92.

40 Documento no de patente 8: Scholz, J. y Woolf, C. J. The neuropathic pain triad: neurons, immunocytes, and glia. *Nature Neurosci.* 2007; 10: 1361-1368.

Documento no de patente 9: Siau C., Xiao W.H., Bennett G.J. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exptl. Neurol.* 2006; 201: 507-514.

Documento no de patente 10: Norikazu Kiguchi, Takehiko Maeda, Yuka Kobayashi, Shiroh Kishioka. Up-regulation of tumor necrosis factor-alpha in spinal cord contributes to vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Neuroscience Letters* 2008; 445: 140-143.

Compendio de la invención

5 Problemas a resolver por la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un medicamento para suprimir (o mitigar) síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tales como entumecimiento o dolor) debido a trastornos de los nervios periféricos que uno de los efectos secundarios causados por la administración de agentes anticancerosos.

Medios de resolver los problemas

- 10 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y han descubierto que los compuestos (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo y (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo suprimen (o mitigan) síntomas neurológicos de trastornos de los nervios periféricos causados por agentes anticancerosos. Otros estudios realizados por los presentes inventores basados en estos resultados han dado como resultado la realización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] Un compuesto seleccionado de (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo y (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo,

- 20 o una de sus sales, para su utilización en la supresión de un trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso;

[2] el compuesto para su uso según el apartado [1] anteriormente mencionado, en donde el compuesto es (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo o una de sus sales;

- 25 [3] el compuesto para su uso según los apartados [1] o [2] anteriormente mencionados, en donde el agente anticanceroso se selecciona de paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y bortezomib;

[4] el compuesto para su uso según el apartado [3] anteriormente mencionado, en donde el agente anticanceroso se selecciona de paclitaxel, docetaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y bortezomib;

[5] el compuesto para su uso según el apartado [4] anteriormente mencionado, en donde el agente anticanceroso es paclitaxel;

- 30 [6] el compuesto para su uso según los apartados [1] o [2] anteriormente mencionados, en donde el agente anticanceroso se selecciona de agentes anticancerosos de taxano, agentes anticancerosos alcaloides de las vincas, preparados de platino y fármacos moleculares dirigidos;

[7] el compuesto para su uso según el apartado [6] anteriormente mencionado, en donde el agente anticanceroso de taxano se selecciona de paclitaxel y docetaxel;

- 35 [8] el compuesto para su uso según el apartado [6] anteriormente mencionado, en donde el agente anticanceroso alcaloide de las vincas se selecciona de vincristina y vinblastina;

[9] el compuesto para su uso según el apartado [6] anteriormente mencionado, en donde el preparado de platino se selecciona de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino;

- 40 [10] el compuesto para su uso según el apartado [6] anteriormente mencionado, en donde el fármaco molecular dirigido es bortezomib;

[11] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [10] anteriormente mencionados, en donde el compuesto se utiliza en combinación con otros fármacos que suprimen los efectos secundarios del agente anticanceroso;

- 45 [12] el compuesto para su uso según el apartado [11] anteriormente mencionado, en donde el otro fármaco se selecciona de pregabalina;

[13] el compuesto para su uso según el apartado [11] anteriormente mencionado, en donde el otro fármaco se selecciona de gabapentina;

[14] el compuesto para su uso según el apartado [11] anteriormente mencionado, en donde el otro fármaco se selecciona de morfina;

[15] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [14] anteriormente mencionados, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es la disestesia debida a trastornos de los nervios periféricos provocados por un agente anticanceroso;

5 [16] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [14] anteriormente mencionados, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es entumecimiento o dolor debido a trastornos de los nervios periféricos provocados por un agente anticanceroso;

[17] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [14] anteriormente mencionados, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es el dolor debido a trastornos de los nervios periféricos provocados por un agente anticanceroso;

10 [18] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [17] anteriormente mencionados, en donde el compuesto se administra en combinación sucesiva o simultánea con el agente anticanceroso;

[19] el compuesto para su uso según cualquiera de los apartados [1] a [18] anteriormente mencionados, en donde la dosis del compuesto es 0,1 – 10 mg/kg/día del compuesto con respecto a la forma libre; y

15 [20] el compuesto para su uso según el apartado [19] anteriormente mencionado, en donde la dosis del compuesto es 0,6 – 2,4 mg/kg/día del compuesto con respecto a la forma libre.

Efecto de la invención

Según la presente invención, los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia como entumecimiento o dolor) debido a trastornos de los nervios periféricos que son uno de los efectos secundarios causados por la administración de un agente anticanceroso se puede suprimir (o mitigar).

20 Además, según la presente invención, puede evitarse una disminución en la dosis debido a los efectos secundarios de la administración de un agente anticanceroso.

Según la presente invención, además, un tratamiento a una dosis alta, que ha sido hasta ahora imposible, puede activarse controlando los efectos secundarios de la administración de un agente anticanceroso.

25 Según la presente invención, además, un tratamiento a largo plazo con un agente anticanceroso, aunque manteniendo la calidad de vida de los pacientes, puede activarse controlando los efectos secundarios de la administración de un agente anticanceroso.

Descripción detallada de la invención

30 El compuesto para su utilización en la presente invención se selecciona de (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo y (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo,

o una de sus sales.

Los compuestos siguientes son para su utilización en la presente invención.

(1) El compuesto siguiente:

(6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (compuesto 72).

35 (2) El compuesto siguiente:

(3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto 9')

40 Los compuestos para su utilización en la presente invención pueden convertirse en una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, aminoácido básico o ácido. Como sal con una base inorgánica se utilizan, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sales de sodio y de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tales como las sales de calcio y magnesio; una sal de aluminio; una sal de amonio. Como sal con una base orgánica puede utilizarse, por ejemplo, una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Como la sal con un ácido inorgánico puede utilizarse, por ejemplo, una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Como la sal con un ácido orgánico puede utilizarse, por ejemplo, una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico. Como sal con un aminoácido básico puede utilizarse, por ejemplo, una sal con arginina, lisina, ornitina. Como la sal con aminoácido de carácter ácido puede utilizarse, por ejemplo, una sal con ácido aspártico, ácido glutámico.

50 El compuesto (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo para su uso en la presente invención o una de sus sales puede producirse según un procedimiento conocido por sí mismo, por ejemplo,

un procedimiento de producción descrito en los documentos W099/46242 y WO02/32859 o un método análogo al mismo.

El compuesto (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo para su uso en la presente invención o una de sus sales puede producirse según un procedimiento conocido por sí mismo, por ejemplo, un procedimiento de producción descrito en el documento WO01/10826, el ejemplo 1 de referencia mencionado a continuación o un procedimiento análogo al mismo.

Dado que los compuestos para su uso en la presente invención, o una de sus sales, son enantiómeros, pueden aplicarse medios de separación generales tales como los procedimientos de sales diastereoméricas en donde se forma una sal con un ácido ópticamente activo (p. ej., ácido alcanforsulfónico) o una base ópticamente activa (p. ej., 1-metilbencilamina), los procedimientos de compuesto de inclusión utilizando una molécula anfitriona ópticamente activa (p. ej., 1, 6-bis(2-clorofenil)-1,6-difenilhexa-2,4-diin-1,6-diol), diversas cromatografías (p. ej., cromatografía líquida utilizando una columna ópticamente activa), recristalización fraccionada, mediante las cuales puede obtenerse un compuesto ópticamente puro.

Los compuestos para su uso en la presente invención, o una de sus sales (en lo sucesivo, para hacer referencia ampliamente a ellos como "el compuesto") puede ser cualquiera de hidrato, no hidrato, solvato y no solvato.

Además, el compuesto puede estar marcado con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I).

Además, el compuesto puede ser un compuesto deuterado en donde ^1H se convierte en ^2H (D).

El compuesto es útil para suprimir (o mitigar) diversos síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tales como entumecimiento, dolor (p. ej., dolor muscular, neuralgia, anestesia, dolores fijos y continuos) causados por trastornos de los nervios periféricos que pueden desarrollarse como efectos secundarios de la administración de agentes quimioterapéuticos tal como el agente: anticanceroso.

El compuesto es útil para la supresión (o mitigación) de entumecimiento de entre los síntomas neurológicos mencionados anteriormente.

El compuesto también es útil para la supresión (o mitigación) de dolor de entre los síntomas neurológicos mencionados anteriormente.

Ejemplos del agente anticanceroso en la presente memoria comprenden agentes profilácticos y agentes terapéuticos para el cáncer pulmonar (p. ej., cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer pulmonar microcítico, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (p. ej., cáncer del conducto pancreático, tumor pancreático endocrino), cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer de duodeno, cáncer del intestino delgado, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de ovario (p. ej., carcinoma epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinativas, tumor de células germinativas del ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno), tumor testicular, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de las hormonas, cáncer de próstata independiente de las hormonas), cáncer de hígado (p. ej., cáncer de hepatocitos, cáncer primario de hígado, cáncer de las vías biliares extrahepáticas), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma medular de tiroides), el cáncer renal (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células de transición de pelvis renal y de uréter), cáncer de útero (p. ej., cáncer del cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma de útero), tumor cerebral (p. ej., meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma hipofisario), retinoblastoma, cáncer de piel (p. ej., basalioma, melanoma maligno), sarcoma (p. ej., rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos), tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico (p. ej., mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, enfermedad mieloproliferativa crónica), cáncer de origen primario desconocido, que causan trastornos de los nervios periféricos como efectos secundarios.

Los ejemplos de dicho agente anticanceroso comprenden agentes anticancerosos de taxano (p. ej., paclitaxel (Taxol), docetaxel), agentes anticancerosos de alcaloides de las vincas (p. ej., vincristina, vinblastina), preparados de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), fármacos moleculares específicos (p. ej., bortezomib).

Entre los agentes anticancerosos anteriormente mencionados, paclitaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino y bortezomib son conocidos como agentes que como efectos secundarios notables tienen entumecimiento y/o dolor (p. ej., dolor muscular, neuralgia) (*J. Clin Oncol.* 24:1633- 1642, 2006; *Neurotoxicology*, 27:992.1002, 2006, *British Journal of Hematology*, 127, 165-172, 2004).

Por lo tanto, el compuesto es particularmente útil para suprimir (o mitigar) la disestesia tal como el entumecimiento y/o el dolor (p. ej., dolor muscular, neuralgia) causado por paclitaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino y/o bortezomib. Especialmente, el compuesto es útil para suprimir (o mitigar) la disestesia tal como el entumecimiento y/o el dolor (p. ej., dolor muscular, neuralgia) causado por paclitaxel.

La dosis de los agentes anticancerosos anteriormente mencionados puede determinarse apropiadamente basándose en la dosis clínica de cada uno de los agentes. Siempre que el compuesto pueda suprimir los efectos secundarios, se puede administrar también una dosis mayor que la dosis convencional.

- 5 En el caso de paclitaxel como ejemplo representativo, la dosis se administra mediante infusión por goteo según el programa de administración a razón de 60 - 70 mg/m² cada 3 semanas, o a razón de 210 mg/m² una vez a la semana durante 3 semanas y cese de una semana del fármaco.

Dicha preparación puede producirse por el procedimiento utilizado convencionalmente en el campo técnico de las preparaciones, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa .

- 10 La dosis del compuesto puede determinarse apropiadamente teniendo en cuenta la dosis y el período de dosificación de los agentes anticancerosos anteriormente mencionados, la edad, el peso corporal y los síntomas del sujeto de administración, forma farmacéutica y método de administración.

- 15 De manera representativa, la dosis del compuesto es, por ejemplo, generalmente de 0,1 - 10 mg/kg/día, preferiblemente de 0,6 - 2.4 mg/kg/día, del compuesto en forma libre para un paciente adulto (peso corporal 60 kg). Esta cantidad se administra por vía oral o parenteral en una a varias porciones (p. ej., 1 - 3 porciones) al día. Es innecesario decir que una cantidad menor que la dosis susodicha puede ser suficiente o una administración más allá de la cantidad anterior puede ser necesario, ya que la dosis cambia en diversas condiciones como se mencionó anteriormente.

El compuesto se puede administrar de manera segura a mamíferos (p. ej., a seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, ganado bovino, caballos, cerdos, monos) por vía oral o parenteral.

- 20 Los ejemplos de la forma galénica del compuesto comprenden preparados orales tales como comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de disgregación oral), cápsulas (incluidas las cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, pastillas, jarabe, emulsión, suspensión, películas (p. ej., películas disgregables por vía oral); y agentes parenterales tales como inyecciones (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparación externa (p. ej., preparación dérmica, ungüento), supositorio (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), bolitas, preparaciones nasales, preparación pulmonar (inhalante) y colirios. Además, estos preparados pueden ser preparaciones de control de liberación (p. ej., microcápsulas de liberación prolongada), tales como preparados de liberación inmediata y preparados de liberación lenta. Dicha preparación puede producirse por el método convencionalmente usado en el campo técnico de las preparaciones, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa.
- 25
- 30

El compuesto se utiliza en combinación con los agentes anticancerígenos mencionados anteriormente para suprimir (o mitigar) varios síntomas neurológicos causados por trastornos de los nervios periféricos que pueden desarrollarse como los efectos secundarios de la administración de los agentes anticancerosos anteriormente mencionados.

- 35 En una realización, la presente invención puede utilizarse como un kit de partes para la supresión de un trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso que comprende el compuesto y el agente anticanceroso.

En otra realización, la presente invención puede utilizarse como un medicamento que comprende el compuesto y el agente anticanceroso.

- 40 En la presente memoria, pueden combinarse una o más clases de agentes anticancerosos anteriormente mencionados. Por ejemplo, en el caso de paclitaxel, puede combinarse y administrarse con cisplatino y/o carboplatino.

- 45 Para el uso combinado del compuesto y de los agentes anticancerígenos mencionados anteriormente, el momento de la administración del compuesto y de un agente anticanceroso no está especialmente limitado. El compuesto (o una de sus composiciones farmacéuticas) y un agente anticanceroso (o una de sus composiciones farmacéuticas) se pueden administrar a un sujeto de administración simultáneamente o de manera escalonada.

Cuando uno o más tipos de agentes anticancerosos se administran, de manera similar, cada uno de los compuestos (o una de sus composiciones farmacéuticas) y uno o más tipos de agentes anticancerosos (o una de sus composiciones farmacéuticas) se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente o de manera escalonada.

- 50 El modo de administración del compuesto y un agente anticanceroso no está especialmente limitado, siempre y cuando se combinen el compuesto y un agente anticanceroso.

Ejemplos de dicho modo de administración comprenden los siguientes:

(1) administración de un solo preparado obtenido procesando simultáneamente el compuesto (o una de sus composiciones farmacéuticas) y una o más clases de agentes contra el cáncer (o una de sus composiciones

farmacéuticas) (se abreviará a veces como "combinación de fármacos"),

(2) administración simultánea de dos o más tipos de preparados del compuesto (o una de sus composiciones farmacéuticas) y uno o más tipos de agentes anticancerosos (o una de sus composiciones farmacéuticas), cuyos preparados se producen por separado, por la misma vía de administración,

5 (3) administración de dos o más tipos de preparados del compuesto (o de una de sus composiciones farmacéuticas) y uno o más tipos de agentes anticancerosos (o una de sus composiciones farmacéuticas), cuyos preparados se producen por separado, por la misma vía de administración de una manera escalonada,

10 (4) administración simultánea de dos o más tipos de preparados del compuesto (o una de sus composiciones farmacéuticas) y uno o más tipos de agentes anticancerosos (o una de sus composiciones farmacéuticas), cuyos preparados se producen por separado, por diferentes vías de administración,

15 (5) administración de dos o más tipos de preparados del compuesto (o una de sus composiciones farmacéuticas) y uno o más tipos de agentes anticancerosos (o una de sus composiciones farmacéuticas), cuyos preparados se producen por separado, por diferentes vías de administración en forma escalonada (p. ej., administración en el orden del compuesto (o de una de sus composiciones farmacéuticas) y un agente anticanceroso (o una de sus composiciones farmacéuticas) o en orden inverso).

La relación de mezclado del compuesto y el agente anticanceroso anteriormente mencionado en la combinación de fármacos se puede determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración y la enfermedad.

20 Por ejemplo, el contenido de compuesto en el agente de combinación difiere dependiendo de la forma de preparación, y es generalmente de aproximadamente 0,01 a 99,8% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 a 20% en peso, referido al total de preparado.

25 El contenido del agente anticanceroso en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, y es normalmente de aproximadamente 0,01 a 99,8% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 a 20% en peso, referido al total de preparado.

Cuando se administran uno o más tipos de agentes anticancerosos, el contenido de cada agente anticanceroso se puede determinar dentro del intervalo del contenido anteriormente mencionado. En la presente memoria, la tasa de mezcla de los respectivos agentes anticancerosos se puede determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración y la enfermedad.

30 El contenido de aditivos tales como el excipiente en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y es generalmente de aproximadamente 1 a 99,98% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90% en peso, referido al total de la preparación.

Cuando el compuesto y un agente anticanceroso se preparan de forma independiente, los contenidos de los mismos pueden ser los mismos que los anteriormente mencionados.

35 Cuando el compuesto se administra a un ser humano, puede administrarse de forma segura por vía oral o parenteral tal como está o en una mezcla con un vehículo, excipiente y diluyente, apropiado farmacológicamente aceptable en una composición farmacéutica tal como una formulación para administración oral (p. ej., en polvo, gránulo, comprimido, cápsula, etc.), una formulación para administración parenteral (p. ej., inyección, formulación externa (p. ej., formulación para administración nasal, formulación para administración percutánea) y supositorios (p. ej., supositorios rectales y supositorios vaginales).

45 Cualquiera de estas formulaciones se puede producir por cualquier método conocido por sí mismo que se emplea normalmente para la producción de una formulación farmacéutica. La cantidad de compuesto que se incorpora en una formulación puede variar dependiendo de las formas galénicas, y es preferiblemente de aproximadamente 10 a 95% en peso en una formulación para administración oral anteriormente descrita y aproximadamente 0,001 a aproximadamente 95% en peso en una formulación para administración parenteral anteriormente descrita.

50 Por ejemplo, el compuesto puede prepararse en una inyección acuosa junto con un disolvente (p. ej., β -ciclodextrinas), un dispersante (p. ej., Tween 80 (fabricado por ATLASPOWDER USA), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), carboximetilcelulosa, arginato de sodio), un conservante (p. ej., metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol), un agente isotónico (p. ej., cloruro de sodio, glicerina, sorbitol, glucosa) según un método convencional, o en una inyección a base de aceite disolviendo, suspendiendo o emulsionando adecuadamente utilizando un aceite vegetal (p. ej., aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, etc.) y propilenglicol.

Una formulación para administración oral puede producirse, por ejemplo, comprimiendo el compuesto junto con un excipiente (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón), un disgregante (p. ej., almidón, carbonato de calcio etc.), un

aglutinante (p. ej., almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polividona, hidroxipropilcelulosa), un lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 etc.), seguido de, cuando sea necesario, un proceso de recubrimiento conocido por sí mismo con el fin de enmascarar un sabor, formando un recubrimiento entérico, o conseguir una liberación lenta.

5 Para dicho agente de recubrimiento pueden utilizarse apropiadamente, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetil celulosa, Eudragit (fabricado por ROHM, Alemania, un copolímero de ácido metacrílico y ácido acrílico), un colorante (p. ej., óxido de titanio, colcothar).

10 El compuesto se puede emplear también como una formulación externa en forma de un sólido, semisólido o líquido.

Por ejemplo, una formulación externa sólida puede ser el compuesto como es o puede producirse mezclando el compuesto con un excipiente (p. ej., glicol, manitol, almidón, celulosa microcristalina, etc.), un agente espesante (p. ej., gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, etc.) que se convierte entonces en una composición en polvo. Una formulación externa semisólida puede producirse por un procedimiento habitual y se utiliza preferiblemente en forma de un gel acuoso, a base de aceite o en pomada. Una formulación externa líquida se puede producir por un procedimiento empleado para la producción de una formulación inyectable o un procedimiento análogo en forma de una suspensión a base de aceite o acuosa.

La formulación externa sólida, semisólida o líquida puede complementarse también con un modificador de pH (p. ej., ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico), un antiséptico (p. ej., ésteres de p-oxibenzoato, clorobutanol, cloruro de benzalconio), según sea apropiado. Generalmente, puede utilizarse una pomada que contiene por lo general aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto por 1 g de una vaselina o una lanolina como base de formulación.

El compuesto también puede formularse como un supositorio sólido, semisólido o líquido oleoso o acuoso. Como base oleosa en la preparación de supositorios se utilizan según sea apropiado, por ejemplo, un glicérido de ácido graso superior (p. ej., manteca de cacao, WITEPSOL (fabricado por DYNAMIT NOBEL)), un ácido graso medio (p. ej., MYGLYOL (fabricado por DYNAMIT NOBEL)), un aceite vegetal (p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de algodón, etc.). Una base acuosa puede ser, por ejemplo, polietilenglicol o propilenglicol, y una base de gel acuoso pueden ser, por ejemplo, unas gomas naturales, un derivado de celulosa, un polímero de vinilo, un polímero acrílico.

30 En la presente invención, el compuesto ((6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (compuesto 72) o (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto 9')) puede utilizarse como una composición en emulsión (ajustada a un pH de aproximadamente 3,7 - 5,5) que contiene el compuesto y un tampón (en lo sucesivo se abreviará como composición en emulsión A).

Según la composición A en emulsión, el compuesto puede utilizarse eficazmente como un componente de una composición que comprende un emulsionante.

El compuesto puede estar en forma líquida o en forma sólida en una fase oleosa, y la composición A en emulsión se forma como una composición en emulsión tipo de aceite en agua (tipo O/W) o tipo S/O/W.

La composición A en emulsión puede ser producirse, por ejemplo, utilizando emulsionante.

La composición A en emulsión es una composición que comprende partículas en fase de dispersión que comprende un componente oleoso, un emulsionante, y el compuesto, y agua que contiene tampón en donde se dispersan las partículas en fase de dispersión. Las partículas en fase de dispersión significan una fase de dispersión en donde uno de los dos líquidos inmiscibles en el otro está presente como partículas finas en el otro.

Como componente oleoso puede utilizarse, cualquiera de las grasas y aceites farmacéuticamente aceptables utilizados generalmente para la preparación de emulsiones de grasa en el campo de la técnica farmacéutica. Ejemplos de grasas y aceites comprenden aceite vegetal, aceite vegetal parcialmente hidrogenado, grasas y aceites obtenidos por reacción de transesterificación (glicérido con un solo grupo ácido (glicérido sencillo) o glicérido con grupo ácido mixto (glicérido mixto)) y éster de glicerol y ácido graso de cadena media.

Las grasas y aceites anteriormente mencionados comprenden el éster de glicerol y ácido graso que tiene un número de carbono de aproximadamente de 6 a 30 (preferiblemente de aproximadamente 6 a 22). Ejemplos del ácido graso anteriormente mencionado comprenden ácido graso saturado tal como ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido graso insaturado tales como ácido palmítoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentanoico, ácido docosahexaenoico.

Entre los aceites vegetales, un componente oleoso preferible contiene, por ejemplo, aceite vegetal tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón, aceite de semillas de colza, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de

sésamo, aceite de salvado de arroz, aceite de germen de maíz, aceite de girasol, aceite de amapola, aceite de oliva. Entre estos aceites vegetales, se usa preferiblemente aceite de soja.

Como grasas y aceites, se puede utilizar también un triglicérido de ácido graso de cadena media que tiene un número de carbonos de aproximadamente 6 a 14 (preferiblemente de aproximadamente 8 a 12). El éster de glicerol y ácido graso de cadena media preferible comprende, por ejemplo, triglicéridos caprílico/cáprico tales como "miglyol 810", "miglyol 812" (ambos fabricados por Hüls, disponibles en Mitsuba Trading Co., Ltd.), triglicéridos de ácido caprílico (éster de ácido tricaprílico y glicerol), tal como "Panacete 800" (fabricado por NOF Corporation).

La cantidad del componente oleoso en la composición A en emulsión a utilizar es, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 22,5% en peso, de la composición total.

Como emulsionante anteriormente mencionado, puede utilizarse cualquier emulsionante farmacéuticamente aceptable. Particularmente, son preferibles los fosfolípidos farmacéuticamente aceptables y los tensioactivos no iónicos. El emulsionante puede utilizarse solo o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

Fosfolípido comprende, por ejemplo, fosfolípidos de origen natural (p. ej., lecitina de yema de huevo, lecitina de soja, etc.), productos hidrogenados de los mismos, o fosfolípidos obtenidos por síntesis (p. ej., fosfatidilcolina, fosfatidiletanolaminas, ácido fosfátidico, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol). Entre estos fosfolípidos, son preferibles la lecitina de la yema de huevo, lecitina de soja y derivados de fosfatidilcolina de la yema de huevo y de la soja. Un fosfolípido particularmente preferible es la lecitina. Entre los fosfolípidos sintéticos, son preferibles los fosfolípidos aniónicos. Como fosfolípido aniónico sintético se utilizan específicamente, fosfolípidos aniónicos sintéticos tales como dimiristoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol, oleoilpalmitoilfosfatidilglicerol, ácido dioctanoilfosfátidico, ácido didecanoilfosfátidico, ácido dilauroilfosfátidico, ácido dimiristoilfosfátidico, ácido dipalmitoilfosfátidico, ácido diheptadecanoilfosfátidico, ácido distearoilfosfátidico, ácido dioleoilfosfátidico, ácido araquidonilestearoilfosfátidico, dipalmitoilfosfatidilserina, dioleoilfosfatidilserina, dimiristoilfosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilinositol, diestearoilfosfatidilinositol, dioleoilfosfatidilinositol, dimiristoilfosfatidilserina, diestearoilfosfatidilserina, y es particularmente preferible dimiristoilfosfatidilglicerol.

Estos fosfolípidos aniónicos sintéticos pueden sintetizarse químicamente por un procedimiento conocido por sí mismo, o también pueden obtenerse por purificación.

Como tensioactivo no iónico, se pueden mencionar un polímero tensioactivo que tiene un peso molecular de aproximadamente 800 a 20.000, por ejemplo, copolímero de polioxitileno-polioxiopropileno, éter alquílico de polioxitileno, éter alquilarílico de polioxitileno, derivado polioxitilénico de aceite de ricino hidrogenado, derivado polioxitilénico de sorbitán, derivado polioxitilénico de sorbitol, sulfato de éter alquílico de polioxitileno.

Los emulsionantes de fosfolípidos y tensioactivos no iónicos se pueden utilizar solos o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos. Alternativamente, se pueden utilizar fosfolípidos disponibles en el mercado.

La cantidad total del emulsionante en la composición A en emulsión que será utilizada es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% (P/V), preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7% (P/V), más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% (P/V), con relación a toda la composición. El fosfolípido aniónico sintético está en una proporción de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5% (P/V) con respecto a toda la composición.

La composición A en emulsión, la proporción de emulsionante en relación con el componente oleoso es, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 125% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100% en peso. El emulsionante se utiliza a menudo en una proporción en general de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso, en particular aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, con respecto al componente oleoso.

El agua que se utilizará en la composición A en emulsión no está especialmente limitada siempre y cuando sea aceptable como producto farmacéutico y pueden mencionarse, por ejemplo, agua purificada, agua para inyectables (agua destilada para inyectables). Para la producción de un producto distinto de los productos farmacéuticos, el agua no está particularmente limitada.

La cantidad de agua en la composición A en emulsión que va a utilizarse es generalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 99% (P/V), preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 98,8% (P/V), con relación a toda la composición.

Una composición A en emulsión se puede preparar mezclando un componente de la fase de dispersión que comprende el compuesto (fármaco principal), un componente oleoso y un emulsionante con agua y emulsionando la mezcla y un tampón puede añadirse a una fase acuosa antes de la emulsificación, o puede añadirse a la composición en emulsión después de la emulsificación. En caso necesario, pueden añadirse aditivos tales como un estabilizador para mejorar la estabilidad del fármaco principal anteriormente mencionado, un agente de isotonicidad

para controlar la presión osmótica, un adyuvante de emulsión para mejorar el poder emulsionante, un estabilizador de emulsión para mejorar la estabilidad del emulsionante.

Ejemplos del estabilizador comprenden antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico, tocoferol, ácido sórbico, retinol), agentes quelantes (p. ej., ácido edético, ácido cítrico, ácido tartárico y unas de sus sales). La cantidad del estabilizador que va a utilizarse es generalmente de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 10% (P/V), preferiblemente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5% (P/V), con relación a toda la composición A en emulsión.

Un agente de isotonicidad contiene, por ejemplo, glicerol, alcohol de azúcar, monosacáridos, disacáridos, aminoácidos, dextrano, albúmina. Estos agentes de isotonicidad se pueden utilizar solos o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

Ejemplos de adyuvante de emulsión comprenden ácido graso que tiene un número de carbonos de aproximadamente 6 a 30, las sales de dichos ácidos grasos, monoglicéridos del ácido graso anteriormente mencionado. El ácido graso mencionado anteriormente comprende, por ejemplo, ácido caproico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentanoico, ácido docosaheptanoico y las sales de ácido graso comprenden, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal sódica, la sal potásica y la sal cálcica.

Como estabilizador de emulsión pueden utilizarse, por ejemplo, colesterol, éster de colesterol, tocoferol, albúmina, derivado de amida de ácido graso, polisacáridos, derivado de éster de ácido graso de polisacáridos.

Mientras que la concentración del compuesto en la composición A en emulsión varía en función de la actividad farmacológica o la cinética del compuesto en la sangre, es generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5% (P/V), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% (P/V), más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 % (P/V). Además, el contenido de compuesto en composición A en emulsión también se puede fijar en aproximadamente 1 a aproximadamente 5.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.500 mg, en 100 ml de la composición. Además, el contenido de compuesto también se puede ajustar a aproximadamente 0,001 a aproximadamente 95% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso, con relación a toda la composición.

La proporción (% en peso) de compuesto con relación a la fase de dispersión que consiste en un componente oleoso y un emulsionante es generalmente de aproximadamente 0,0047 a aproximadamente 24%, preferiblemente de aproximadamente 0,047 a aproximadamente 9,4%.

La composición A en emulsión se ajusta a pH de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 5,5, preferiblemente de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 5,0, más preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0.

Como ajustador de pH se utilizan, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y son particularmente preferibles ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

Como tampón anteriormente mencionado, puede utilizarse cualquier tampón farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un tampón que contiene ácido acético, ácido acético glacial, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, histidina, glicina, barbital, ácido ftálico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido aspártico y una de sus sales (p. ej., de potasio o sodio), específicamente es preferible como componente constituyente acetato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio, ortofosfato monoácido disódico, ortofosfato diácido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. Además, los respectivos tampones pueden utilizarse en combinación. En particular, son preferibles uno o más tampones seleccionados de tampón acetato, tampón acetato glacial, tampón lactato, tampón citrato y tampón fosfato.

Como tampón son preferibles, (i) una combinación de ácido acético o ácido acético glacial y acetato de sodio (tampón acetato o tampón acetato glacial), o (ii) una combinación de ácido láctico y lactato de sodio (tampón lactato), y similares.

La concentración del tampón es generalmente no más de aproximadamente 100 mM, específicamente de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 100 mM, preferiblemente de aproximadamente 0,2 mM a aproximadamente 50 mM, más preferiblemente de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 40 mM.

El ajustador de pH es un compuesto ácido o alcalino que ha de añadirse para ajustar el pH de una solución a un pH deseado.

La cantidad de ajustador de pH que ha de añadirse generalmente a una inyección es ínfima. La cantidad de hidróxido de sodio como ajustador de pH en una emulsión grasa disponible en el mercado en Japón es a menudo no más de

aproximadamente 0,5 mM. Mientras que el pH puede ajustarse a un pH deseado durante la preparación de la solución, el pH de la solución cambia fácilmente mediante la adición de un ácido o álcali, y el mantenimiento de pH es difícil.

- 5 El tampón es un compuesto que actúa para reducir los cambios en el pH en la adición de ácido o álcali, es decir, una acción amortiguadora. En muchos casos, se trata de una solución mixta de un ácido débil y una de sus sales, o de una base débil y una de sus sales.

Mediante la adición de un tampón, la composición A en emulsión no está influenciada por el desarrollo de ácidos grasos libres, y puede mantener un pH constante de una composición en emulsión durante la esterilización con vapor de alta presión y la conservación a largo plazo.

- 10 La cantidad del tampón que se utilizará para inyectables en general es el objetivo de la acción amortiguadora. Por ejemplo, la cantidad de un tampón de acetato en una solución inyectable disponible en el mercado en Japón es de aproximadamente 0,2 mM a aproximadamente 100 mM.

Se utiliza preferiblemente composición A en emulsión, por ejemplo, como una composición para inyectables.

- 15 La composición A en emulsión puede producirse básicamente por un procedimiento conocido o un procedimiento según el mismo. En particular, mientras que una técnica de emulsión utilizada convencionalmente puede utilizarse para la emulsión, el compuesto preferiblemente se disuelve o se dispersa de antemano en un componente oleoso. Para ser precisos, una composición que contiene una emulsión tipo O/W o tipo S/O/W puede producirse dispersando una mezcla de la fase de dispersión (1) que contiene un componente oleoso y un emulsionante, y el compuesto (2) en agua. El tampón puede añadirse a una fase acuosa antes de la emulsificación, o añadirse a una emulsión después de la emulsificación durante la producción.

- 25 El procedimiento más preferible comprende, por ejemplo, un procedimiento para preparar una composición de tipo aceite en agua que comprende homogeneizar una mezcla heterogénea de una mezcla del fármaco principal, un componente oleoso, un emulsionante y, en caso necesario, un aditivo tal como agente de isotonicidad, y agua que contiene un tampón usando una máquina emulsificadora para dar una emulsión en bruto, añadir agua según sea necesario, homogeneizar aún más la emulsión utilizando la máquina emulsificadora anteriormente mencionada, y eliminar las partículas grandes mediante un medio de filtración tal como un filtro. La mezcla anteriormente mencionada a menudo se calienta a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 90°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C, para disolver o dispersar el fármaco principal. Como máquina emulsificadora para emulsionar una mezcla heterogénea de la mezcla anteriormente mencionada y agua, pueden utilizarse aparatos usados convencionalmente, por ejemplo, homogeneizadores tales como un homogeneizador de tipo inyección de presurización, homogeneizador a ultrasonidos, homogeneizadores tal como el mezclador de tipo rotación a alta velocidad. Para eliminar las partículas grandes que tienen un tamaño de partícula no inferior a aproximadamente 5 µm, la emulsión homogeneizada a menudo se somete a un medio de filtración tal como un filtro.

- 30 En la composición A en emulsión, la distribución del tamaño de partícula de una fase de dispersión, en donde el compuesto está disuelto, es, por ejemplo, a menudo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 µm, preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 µm. A partir de los aspectos de la estabilidad de la emulsión y distribución en el cuerpo después de la administración, el tamaño medio de partícula de las partículas de la fase de dispersión, en donde el compuesto está disuelto, es por ejemplo, de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,7 µm, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,4 µm.

El tamaño medio de partícula usado en la presente memoria descriptiva, significa un tamaño medio de partícula referido a la distribución volumétrica y medida con un aparato de medición de la distribución del tamaño de partícula de difracción de láser, con el método de difracción-dispersión de láser como un principio de medición.

Los pirógenos puede eliminarse de composición A en emulsión por un método conocido por si mismo.

- 45 En caso necesario, después de la sustitución de gas nitrógeno, la composición A en emulsión se esteriliza y se sella herméticamente.

- 50 Como el pH de la composición A en emulsión se ajusta a aproximadamente 3,7 a aproximadamente 5,5 añadiendo un tampón, el pH de la composición y el tamaño medio de partícula de las partículas de la fase de dispersión apenas cambian incluso después de la esterilización en un autoclave, etc. o después de la conservación a largo plazo, y la composición es estable. Por lo tanto, la estabilidad del compuesto y de la composición A en emulsión es superior. Por otra parte, la composición A en emulsión está exenta de una gota de aceite libre observada a simple vista, incluso después de la esterilización en autoclave, etc., o después de la conservación a largo plazo, y por lo tanto, no se produce separación de fases de las partículas de la fase de dispersión y el agua en donde las partículas de la fase de dispersión se dispersan, y la composición es estable.

- 55 Además, la composición A en emulsión puede aumentar la concentración del compuesto, y controlar el tamaño de partícula de las partículas de la fase de dispersión. Por lo tanto, puede aumentar la capacidad de retención en la

sangre, la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la transitividad en la zona de la inflamación. Por lo tanto, la cinética *in vivo* o la distribución en el cuerpo del compuesto se puede mejorar y la especificidad se hace posible, como resultado de lo cual se hace posible la administración de un fármaco eficaz sin efectos secundarios. En consecuencia, la composición A en emulsión es particularmente útil para el tratamiento de una enfermedad diana por administración intravenosa.

El compuesto también puede utilizarse en combinación con otros fármacos que suprimen los efectos secundarios de los agentes anticancerosos, tales como antidepresivos (p. ej., amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, duloxetina, milnacipran, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram), anticonvulsiantes (p. ej., carbamazepina, pregabalina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, ácido valproico), analgésicos antiinflamatorios (p. ej., naproxeno sódico, indometacina, cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico), hormonas de la corteza suprarrenal (p. ej., dexametasona, prednisona), narcóticos (p. ej., morfina, oxicodona, fentanilo, metadona, codeína, tramadol), anestésicos locales (mexiletina, tocainida, lidocaína), agonistas alfa-2-adrenérgicos (clonidina), hierbas medicinales (p. ej., goshajinkigan, kanzoto), vitaminas.

El periodo de administración, la dosis y el modo de administración del compuesto y otros fármacos que inhiben los efectos secundarios de los agentes anticancerosos no están restringidos, y pueden determinarse apropiadamente teniendo en cuenta la edad, el peso corporal y los síntomas del sujeto de administración, la forma galénica, el método de administración, el tipo de efecto secundario y combinación de fármacos.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos Experimentales, que no deben considerarse restrictivos.

El espectro ¹H-RMN se midió usando tetrametilsilano como patrón interno y un Varian Mercury 300 (300 MHz) o Varian Gemini 200 (200 MHz), y el valor δ total se muestra en ppm. En disolventes mixtos, los valores numéricos mostrados entre paréntesis son la proporción de mezcla en volumen de cada disolvente. A menos que se especifique en particular, % significa porcentaje en peso. La proporción de disolventes en cromatografía en gel de sílice es una relación en volumen de los disolventes que se han mezclado.

Diastereómero muy polar significa un diastereómero que tiene un valor R_f más pequeño cuando se comparan los valores de la R_f de la cromatografía en capa fina de fase normal en las mismas condiciones (p. ej., acetato de etilo/hexano puede usarse como disolvente), y diastereómero poco polar significa un diastereómero que tiene un valor R_f mayor.

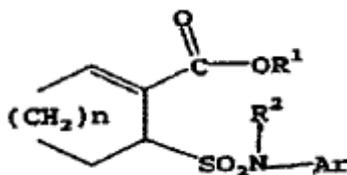
El compuesto 72 puede producirse según los ejemplos 1 y 2 o los ejemplos 3 y 4 del documento WO02/32859.

Ejemplo de Referencia A

(compuesto 72) (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (denominado también "(6R)-6-[(2-cloro-4-fluoroanilino)sulfonil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo")

La fórmula estructural química del compuesto 72 se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1



Compuesto nº	R ¹	R ²	Ar	n
72 (forma R)	C ₂ H ₅	H		2

El compuesto 8' (ejemplo de referencia) del siguiente Ejemplo de Referencia B puede producirse según los ejemplos

del documento WO01/10826. El compuesto 9' puede producirse según los siguientes Ejemplo de Referencia 1 o Ejemplo de Referencia 2. El compuesto 10' puede producirse según el Ejemplo de Referencia 1 siguiente.

Ejemplo de Referencia B

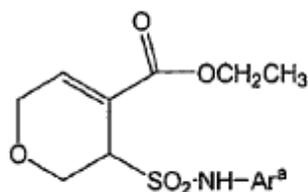
(compuesto 8'; ejemplo de referencia) 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

5 (compuesto 9') (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil) sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

(compuesto 10'; ejemplo de referencia) (3R)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

Las fórmulas estructurales químicas de los compuestos 8' - 10' se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14



10

Compuesto nº	Ar ^a
8'	
9' (forma S)	
10' (forma R)	

Ejemplo de Referencia 1: producción de acetato de (3S)-3-[N-(2-cloro-4- fluorofenil) sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

15 (Ejemplo de Referencia B; compuesto 9') y (3R)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil) sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

(Ejemplo de Referencia B; compuesto 10'; ejemplo de referencia)

20 3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil) sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (Ejemplo de Referencia B; compuesto 8', 11,4 g) obtenido según el ejemplo 7 del documento WO01/10826 se resolvió en dos tipos de isómeros ópticos por cromatografía líquida de alta resolución (CHIRALCEL OD; eluido: hexano/etanol/ácido trifluoroacético = 80/20/0,01) para dar (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto 9', 5,53 g) (forma S) y (3R)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoíl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto 10', 5,59 g) cada uno como un aceite.

El compuesto 9' (4,07 g) anteriormente mencionado se cristalizó en una solución mixta de etanol y hexano para dar cristales incoloros en polvo del compuesto 9' (3,78 g).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 13, 3,0 Hz), 4,21-4,50 (5H, m), 4,65 (1H, d, J = 13 Hz), 6,92-7,15 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz).

valor del análisis elemental: C₁₄H₁₅ClFN₀S

Calculado (%): C, 46,22; H, 4,16; N, 3,85

Encontrado (%): C, 46,18; H, 4,02; N, 3,87.

rotación óptica específica: +94,3° (c = 1,0, en metanol; 20°C).

- 5 El compuesto 10' (5,59 g) anteriormente mencionado se cristalizó en una solución mixta de etanol y hexano para dar cristales incoloros en polvo del compuesto 10' (5,34 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 13, 2,8 Hz), 4,19-4,48 (5H, m), 4,65 (1H, d, J = 13 Hz), 6,92-7,16 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J = 9,2, 5,6 Hz).

valor del análisis elemental: C₁₄H₁₅ClFN₀S

- 10 Calculado (%): C, 46,22; H, 4,16; N, 3,85

Encontrado (%): C, 46,19; H, 3,95; N, 3,84.

rotación óptica específica: -96,0° (c = 1,0, en metanol; 20°C).

Ejemplo de Referencia 2: producción de (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoyl]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

- 15 (Ejemplo de Referencia B; compuesto 9')

Producción de 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

- A una solución acuosa (400 ml) de (3R, 4S)-tetrahidrofuran-3,4-diol (100 g) se añadió peryodato de sodio (225 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió a temperatura ambiente una solución acuosa (50 ml) de carbonato de potasio (13,2 g), y se añadió gota a gota durante 2 h una solución acuosa (100 ml) de dietilfosfonoacetato de etilo (322 g). A continuación, se añadió gota a gota durante 2 h una solución acuosa (800 ml) de carbonato de potasio (384 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida (110-130°C/3-4 mm Hg). El producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título (66,5 g, 40%) como un líquido incoloro.
- 25

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,85 (1H, J = 5,0 Hz), 3,67-3,75 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,10-4,45 (5H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Producción de (3R)-3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4- carboxilato de etilo

- A una solución (380 ml) de 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (91,2 g) en éter diisopropílico se añadieron hexanoato de vinilo (150 ml) y Lipozima IM (4,8 g). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 24 h y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6:1→1:1) para dar el compuesto del título (45,9 g, 50%).
- 30

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,85 (1H, J = 5,0 Hz), 3,67-3,75 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,10-4,45 (5H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,6 Hz).
- 35

exceso enantiomérico: > 99% ee [columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2- propanol = 95/5].

Producción de (3S)-3-(acetilsulfanyl)-3,6-dihidro-2H-piran- 4-carboxilato de etilo

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución (500 ml) de acetato de (3R)-3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (23,5 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (35,7 ml) a -70°C. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (13,7 ml), y la mezcla se agitó a -45°C durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -70°C, se añadieron respectivamente, N,N-diisopropiletilamina (14,6 ml) y ácido tioacético (35,7 ml), y la mezcla se agitó a -45°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N (300 ml) y se extrajo con éter diisopropílico (300 ml x 2). El extracto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y agua (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6:1→4: 1) para dar el compuesto del título (19,5 g, 62%).
- 40
- 45

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,34 (3H, s), 3,81- 4,03 (2H, m), 4,10-4,52 (5H, m), 7,5-7,8 (1H, m).

exceso enantiomérico: 98,0% ee [columna: CHIRALCEL OD-H (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol = 90/10].

Producción de (3S)-3-sulfanil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

- 5 A una solución (100 ml) de (3S)-3-(acetilsulfanil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (19,5 g) en etanol se añadió gota a gota solución de ácido clorhídrico-etanol (24% p/p, 100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h, y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (750 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 10°C o inferior, y el pH final se ajustó entre 7 y 8. Después de la extracción con acetato de etilo (500 ml x 2), el extracto se lavó con agua (300 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (14,5 g, 91%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,23 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,64-4,48 (7H, m), 6,83-6,86 (1H, m).

exceso enantiomérico: 97,2% ee [columna: CHIRALPAK AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol = 98/2].

Producción de (3S)-3-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]sulfanil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

- 15 A una solución (400 ml) de (3S)-3-sulfanil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (14,5 g) en diclorometano se añadió gota a gota hipoclorito de terc-butilo (10 ml) a -78°C. Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-cloro-4-fluoroanilina (23 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y la reacción se interrumpió con solución acuosa de sulfito de sodio al 5% (300 ml). Después de la extracción con diclorometano (300 ml), el extracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 15:1→5:1) para dar el compuesto del título como un producto en bruto (20,0 g, 96,3% ee). Este producto se cristalizó en éter diisopropílico/hexano (120 ml, 1:5) para dar el compuesto del título (12,3 g, 62%) en forma de cristales blancos.

¹H-RMN(CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,72-3,79 (2H, m), 4,20-4,46 (5H, m), 5,53 (1H, s ancho), 6,90-7,03 (3H, m), 7,54-7,59 (1H, m).

- 25 exceso enantiomérico: > 99% ee [columna: CHIRALPAK AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol = 97,5/2,5].

Producción de (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoi]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (compuesto 9')

- 30 A una solución (200 ml) de (3S)-3-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]sulfanil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (12,3 g) en acetato de etilo se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (24,5 g) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, y se añadió gota a gota solución acuosa de sulfito de sodio al 5% (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (200 ml x 2), el extracto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y agua (200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título como un producto en bruto (13,8 g). Este producto se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico/hexano (115 ml, 5: 100:10) para dar el compuesto del título (12,0 g, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 4,19-4,48 (5H, m), 4,65 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,92-7,16 (4H, m), 7,68-7,75 (1H, m).

- 40 exceso enantiomérico: > 99% ee [columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol/ácido trifluoroacético = 80/20/0,1, caudal: 0,5 ml/min, detección: UV 254 nm, temperatura: 30°C].

Ejemplo experimental 1

- Los ratones (C57BL/6N, macho, 7 semanas de edad) se dividieron en el grupo A (6 ratones), grupo B (6 ratones), y el grupo C (6 ratones). Al grupo B y grupo C se administró por vía intraperitoneal paclitaxel (disuelto en etanol: Cremophor EL:solución salina = 0,5:0,5:9; 4 mg/kg de peso corporal). Como grupo A, se utilizaron animales no tratados. Al grupo C se administró por vía intravenosa el compuesto 72 (10 mg/kg de peso corporal) del Ejemplo de Referencia A disuelto en una emulsión que contiene aceite de soja, lecitina de yema de huevo, glicerol inmediatamente antes y 1 y 2 semanas después de la administración intraperitoneal de paclitaxel (total 3 veces). Se midió el umbral del dolor de cada grupo 3 semanas después de la administración de paclitaxel al grupo B y grupo C.
- 50 El umbral de dolor es un valor ponderado (gramos) en el momento en que se observa una respuesta de escape falsa al presionar la parte plantar de la extremidad posterior derecha utilizando un dispositivo que presiona de tipo balanza (Ugo Basile). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 15. Los valores de la Tabla muestran media ± error típico de los valores ponderados.

Tabla 15

	Umbral de dolor (g)
Grupo A	443,3 ± 32,8
Grupo B	185,0 ± 19,3
Grupo C	441,7 ± 28,6

A partir de los resultados anteriores, se ha demostrado que el compuesto ejerce una acción supresora (o mitigadora) sobre los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor) de los trastornos de los nervios periféricos provocados por paclitaxel.

Ejemplo experimental 2

Los ratones (C57BL/6N, macho, 8 semanas de edad) se dividieron en el grupo A, grupo B y grupo C. Como grupo A, se utilizaron animales no tratados. Para el grupo B y el grupo C, uno cualquiera de los diversos agentes anticancerosos (docetaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino, bortezomib) se diluye con solución salina a una concentración dada, y se administra por vía intraperitoneal (docetaxel a 3 mg/kg de peso corporal, vincristina a 0,1 mg/kg de peso corporal, cisplatino a 3 mg/kg de peso corporal, carboplatino a 40 mg/kg de peso corporal, bortezomib a 0,4 mg/kg de peso corporal). Al grupo C se administró por vía intravenosa el compuesto 72 (3 mg/kg de peso corporal) del Ejemplo de Referencia A disuelto en una emulsión que contiene aceite de soja, lecitina de yema de huevo, glicerol inmediatamente antes de la administración intraperitoneal de diversos agentes anticancerosos. Se midió el umbral de dolor de cada grupo 1 semana después de la administración del agente anticanceroso. El umbral de dolor es un valor ponderado (gramos) en el momento en que se observa una falsa respuesta de escape al presionar la parte plantar de la extremidad posterior derecha utilizando un dispositivo que presiona de tipo balanza (Ugo Basile). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 16. Los valores en la Tabla muestran media ± error típico de los valores ponderados, y n es el número de los ratones en cada grupo.

20 Tabla 16

Grupo sin tratamiento

	Umbral de dolor (g)
Grupo A (n=6)	365,0 ± 17,8

Grupo de administración de Docetaxel

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	123,3 ± 8,0
Grupo C (n=6)	276,7 ± 17,4**

25 Grupo de administración de Vincristina

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=12)	160,8 ± 16,0
Grupo C (n=12)	289,2 ± 44,6**

Grupo de administración de Cisplatino

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=12)	118,3 ± 6,7
Grupo C (n=12)	166,7 ± 18,5*

Grupo de administración de Carboplatino

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	110,0 ± 6,8
Grupo C (n=6)	213,3 ± 13,3**

5 Grupo de administración de Bortezomib

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	126,7 ± 17,6
Grupo C (n=6)	306,7 ± 24,0**

* p <0,025, ** p <0,001; prueba de la t

A partir de los resultados anteriores, se ha demostrado que el compuesto ejerce una acción supresora (o mitigadora) sobre los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor) de los trastornos de los nervios periféricos provocados por diversos agentes anticancerosos.

10 Experimental Ejemplo 3

Las ratas (Wistar, macho, 5 semanas de edad) se dividieron en el grupo A, grupo B y grupo C. Como grupo A, se utilizaron animales no tratados. Para el grupo B y el grupo C, se diluye paclitaxel con solución salina a una concentración dada, y se administra por vía intraperitoneal a 6 mg/kg de peso corporal un total de 3 veces a intervalos de 1 a 2 días. AL grupo C se administró por vía intravenosa el compuesto 72 (10 mg/kg de peso corporal)

- 15 del Ejemplo de Referencia A disuelto en una emulsión que contiene aceite de soja, lecitina de yema de huevo, glicerol inmediatamente antes de la administración intraperitoneal de paclitaxel (3 veces en total). El umbral de dolor de cada grupo se midió 2 semanas después de la primera administración de paclitaxel. El umbral de dolor es un valor ponderado (gramos) en el momento en que se observa una respuesta de evasión al presionar la parte plantar de la extremidad posterior derecha utilizando un Electronic von Frey (IITC Life Science). Los resultados se muestran en la
- 20 Tabla 17 siguiente. Los valores de la Tabla muestran media ± error típico de los valores ponderados, y n es el número de ratas en cada grupo.

Tabla 17

	Umbral de dolor (g)
Grupo A (n=8)	25,8 ± 0,7
Grupo B (n=9)	15,4 ± 2,6
Grupo C (n=8)	24,9 ± 0,9**

*** p <0,001; prueba de la t

- 25 A partir de los resultados anteriores, se ha demostrado que el compuesto ejerce una acción supresora (o mitigadora) sobre los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor) de los trastornos de los nervios periféricos provocados por paclitaxel.

Ejemplo experimental 4

- Los ratones (C57BL/6N, macho, 8 semanas de edad) se dividieron en el grupo B y grupo D. Para el grupo B y el grupo D, uno cualquiera de los diversos agentes anticancerosos (paclitaxel, docetaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino, bortezomib) se diluye con solución salina a una concentración dada, y se administra por vía intraperitoneal (paclitaxel a 10 mg/kg de peso corporal, docetaxel a 3 mg/kg de peso corporal, vincristina a 0,1 mg/kg de peso corporal, cisplatino a 3 mg/kg de peso corporal, carboplatino a 40 mg/kg de peso corporal, bortezomib a 0,4 mg/kg de peso corporal). Al grupo D se administró por vía intravenosa el compuesto 9' (1 mg/kg de peso corporal) del Ejemplo de Referencia B disuelto en solución de N-metil-D(-)-glucamina (0,01 mol/l) inmediatamente antes de la administración intraperitoneal de diversos agentes anticancerosos. Se midió el umbral del dolor de cada grupo 3 semanas después de la administración de paclitaxel y 1 semana después de la administración de los agentes anticancerosos distintos de paclitaxel. El umbral de dolor es un valor ponderado (gramos) en el momento en que se observa una falsa respuesta de escape al presionar la parte plantar de la extremidad posterior derecha utilizando un dispositivo de presión de tipo balanza (Ugo Basile). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 18. Los valores de la Tabla muestran la media \pm error típico de los valores ponderados, y n es el número de ratones en cada grupo.

15 Tabla 18

Grupo de administración de Paclitaxel

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	130,0 \pm 13,4
Grupo C (n=6)	406,7 \pm 61,2**

Grupo de administración de Docetaxel

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	123,3 \pm 8,0
Grupo C (n=6)	276,7 \pm 38,1**

20 Grupo de administración de Vincristina

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	140,4 \pm 18,6
Grupo C (n=6)	306,7 \pm 73,5**

Grupo de administración de Cisplatino

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	113,3 \pm 9,9
Grupo C (n=6)	193,3 \pm 26,2*

Grupo de administración de Carboplatino

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	110,0 ± 6,8
Grupo C (n=6)	176,7 ± 16,7**

Grupo de administración de Bortezomib

	Umbral de dolor (g)
Grupo B (n=6)	133,3 ± 12,3
Grupo C (n=6)	256,7 ± 26,5**

* p <0,025, ** p <0,001; prueba de la t

- 5 A partir de los resultados anteriores, se ha demostrado que el compuesto ejerce una acción supresora (o mitigadora) sobre los síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tales como entumecimiento, dolor) de los trastornos de los nervios periféricos provocada por diversos agentes anticancerosos.

Aplicación industrial

- 10 La presente invención es útil para suprimir (o mitigar) síntomas neurológicos (p. ej., disestesia tal como entumecimiento, dolor) de los trastornos de los nervios periféricos que son uno de los efectos secundarios causados por la administración de un agente anticanceroso. Además, la presente invención es útil para evitar una disminución de la dosis debida a los efectos secundarios de la administración de un agente anticanceroso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo y (3S)-3-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo,
5 o una de sus sales, para su utilización en la supresión de un trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso.
2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo o una de sus sales.
3. El compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agente anticanceroso se selecciona de paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y bortezomib.
- 10 4. El compuesto para su uso según la reivindicación 3, en donde el agente anticanceroso se selecciona de paclitaxel, docetaxel, vincristina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y bortezomib.
5. El compuesto para su uso según la reivindicación [4], en donde el agente anticanceroso es paclitaxel.
6. El compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agente anticanceroso se selecciona de agentes anticancerosos de taxano, agentes anticancerosos alcaloides de las vincas, preparados de platino y
15 fármacos moleculares dirigidos.
7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en donde el agente anticanceroso de taxano se selecciona de paclitaxel y docetaxel.
8. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en donde el agente anticanceroso alcaloide de las vincas se selecciona de vincristina y vinblastina.
- 20 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en donde el preparado de platino se selecciona de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.
10. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en donde el fármaco molecular dirigido es bortezomib.
11. El compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto se utiliza en combinación con otros fármacos que suprimen los efectos secundarios del agente anticanceroso.
- 25 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en donde el otro fármaco se selecciona de pregabalina.
13. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en donde el otro fármaco se selecciona de gabapentina.
14. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en donde el otro fármaco se selecciona de morfina.
15. El compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es la disestesia debida a trastornos de los nervios periféricos
30 provocados por un agente anticanceroso.
16. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es entumecimiento o dolor debido a trastornos de los nervios periféricos provocados por un agente anticanceroso.
17. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el trastorno de los nervios periféricos provocado por un agente anticanceroso es el dolor debido a trastornos de los nervios periféricos
35 provocados por un agente anticanceroso.
18. El compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto se administra en combinación sucesiva o simultánea con el agente anticanceroso.
19. El compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la dosis del compuesto es 0,1 –
40 10 mg/kg/día del compuesto con respecto a la forma libre.
20. El compuesto para su uso según la reivindicación 19, en donde la dosis del compuesto es 0,6 – 2,4 mg/kg/día del compuesto con respecto a la forma libre.