

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 915**

51 Int. Cl.:

C07C 229/00 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2009 PCT/US2009/060058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10042759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2009 E 09819911 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2344447**

54 Título: **Conjugados de GABA y métodos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103800 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2016

73 Titular/es:

**XGENE PHARMACEUTICAL INC (100.0%)
Offshore Incorporations (Cayman) Limited, Floor
4, Willow House, Cricket Square, P.O. Box 2804
Grand Cayman KY1-1112, KY**

72 Inventor/es:

XU, FENG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 589 915 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

Conjugados de GABA y métodos de utilización de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Varios tratamientos que implican la administración de un único fármaco se recomiendan en la actualidad para el alivio del dolor incluido el dolor neurológico. La administración única de analgésicos narcóticos, análogos de ácido gamma (γ)-aminobutírico (GABA), tales como la gabapentina, pregabalina y baclofeno, antidepresivos y medicamentos no esteroideos antiinflamatorios (NSAID) se ha demostrado que presenta propiedades que alivian el dolor en la clínica y en varios modelos animales.

10 A pesar de los beneficios derivados de los actuales regímenes para alivio del dolor de un único fármaco, estos regímenes adolecen de inconvenientes. Un área de problema se refiere a la incidencia de efectos secundarios no deseados causados por muchos de los regímenes de tratamiento del dolor disponibles hoy en día. Los analgésicos narcóticos, como la morfina, se recetan escasamente para el dolor crónico debido a los efectos adictivos bien conocidos y a los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) y a los efectos secundarios gastrointestinales que resultan de su única administración.

15 Otro problema de los actuales regímenes de tratamiento del dolor se refiere a su eficacia. Muchos de los principios activos tales como los agentes antidepresivos o los análogos de GABA empleados en los regímenes de alivio del dolor actuales no pueden conseguir un adecuado alivio del dolor, incluso a sus máximas dosis terapéuticas aprobadas en determinados estados de dolor graves. Además de no alcanzar un adecuado alivio del dolor, el aumento de la dosis de fármaco puede producir un aumento de los efectos secundarios no deseados, tales como deterioro cognitivo, náuseas y estreñimiento.

20 Por otra parte, otros problemas de los análogos de GABA y muchos analgésicos narcóticos se refieren a su farmacocinética y propiedades fisiológicas menos favorables. Muchas moléculas opioideas administradas por vía oral son metabolizadas extensamente por los órganos digestivos antes de alcanzar la circulación general. La depuración general rápida y la absorción saturable de algunos de los análogos de GABA han limitado estos fármacos para alcanzar su pleno potencial en el tratamiento del dolor y de otros trastornos del SNC. Estas propiedades subóptimas a menudo conducen a una eficacia inferior a la adecuada y a efectos secundarios no deseados en los pacientes.

25 Las formulaciones de liberación lenta son un método convencional para resolver el problema de la eliminación general rápida, como es bien conocido por los expertos en la técnica (p. ej., "Remington's Pharmaceutical Sciences", Philadelphia College of Pharmacy and Science 17^a edición, 1985). Análogos de GABA, tales como baclofeno, gabapentina y pregabalina no se absorben a través del intestino grueso. Más bien, estos compuestos normalmente son absorbidos en el intestino delgado por los sistemas transportadores de amino neutros (Jezyk *et al.*, *Pharm. Res.*, 1999, 16, 519-526). El paso rápido de las vías convencionales ha impedido la aplicación con éxito del método de liberación lenta a estos análogos de GABA.

35 En vista de estos problemas, es evidente que hay necesidad de un régimen de dolor mejorado que proporciona un beneficio terapéutico mejorado (es decir, gravedad y/o frecuencia del dolor reducidas) y/o reduce la incidencia de efectos secundarios no deseados causado por muchos de los regímenes actuales. Además, la mejora de las características farmacocinéticas de los análogos de GABA también darán lugar a regímenes de dosificación más personalizados según las necesidades de los pacientes.

40 El documento WO 2005/092392 describe conjugados de un fármaco psicótropo y un ácido orgánico. El documento WO 2008/010222 describe conjugados GABA-fármaco analgésico. Shi W. *et al.*, *Arch. Derivado Pharmazie*, 338, 358-364 (2005), describe conjugados de gabapentina y pregabalina.

Compendio

45 Se describe un compuesto que comprende un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente por un terminal amino o un terminal ácido distinto de un grupo de ácido carboxílico al segundo resto, en donde el primer resto es ácido γ -aminobutírico (GABA) o un análogo o derivado de GABA. En otro caso, se describe un compuesto que comprende un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente por un grupo de ácido carboxílico al segundo resto, y un terminal amino del primer resto está unido a un grupo de protección, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. Además se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención descrita en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 También se describe un método de prevención o tratamiento de un trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El compuesto utilizado en el método de tratamiento puede comprender un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente por un terminal amino o un terminal ácido distinto de un grupo de ácido carboxílico al segundo resto, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. El compuesto utilizado en el método de tratamiento descrito puede comprender un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente mediante un grupo de ácido carboxílico al segundo resto, y un terminal amino del primer resto está unido a un grupo de protección, en donde el primer resto es GABA o un análogo o

derivado de GABA. El método puede comprender administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención. Dicha composición farmacéutica comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En la presente memoria se describe un método para reducir un efecto secundario relacionado con un tratamiento de un trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El compuesto puede comprender un primer resto y un segundo resto, en donde estando el primer resto unido por enlace covalente mediante un terminal amino o un terminal ácido distinto de un grupo ácido carboxílico al segundo resto, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. El compuesto puede comprender un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente mediante un grupo de ácido carboxílico al segundo resto, y un terminal amino del primer resto está unido a un grupo de protección, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. El método para reducir un efecto secundario asociado a un tratamiento de un trastorno puede comprender administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención. Dicha composición farmacéutica puede comprender el compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Se describe además un método para aumentar la eficacia terapéutica de un tratamiento de un trastorno, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El compuesto puede comprender un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente mediante un terminal amino o un terminal ácido distinto de un grupo ácido carboxílico al segundo resto, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. El compuesto puede comprender un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente mediante un grupo ácido carboxílico al segundo resto, y un terminal amino del primer resto está unido a un grupo de protección, en donde el primer resto es GABA o un análogo o derivado de GABA. El método para mejorar la eficacia terapéutica de un tratamiento de un trastorno puede comprender administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Dicha composición farmacéutica comprende el compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 El primer resto del compuesto puede ser un análogo de GABA. En algunas realizaciones, el primer resto es baclofeno, vigabatrina, gabapentina, pregabalina o un derivado de ácido γ -amino-fosfínico. El segundo resto puede ser un fármaco analgésico, incluidos, pero no limitados a, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un opioide, un anestésico, un relajante muscular o un antidepresivo. El segundo resto puede ser un ácido γ -hidroxibutírico (GHB), o un análogo, derivado o variante de GHB. El primer y segundo restos están unidos preferentemente mediante un enlace covalente. Dicho enlace covalente puede ser un enlace éster, un enlace amida, un enlace imina, un enlace carbamato, un enlace carbonato, un enlace tioéster, un enlace aciloxicarbamato, un enlace aciloxicarbonato, un enlace fosfato, un enlace aciloxifosfato o un enlace mono-, di- alquilfosforamidato. En algunos casos se describe un enlazador que une por enlace covalente el primer resto al segundo resto. Dicho enlazador es preferiblemente fisiológicamente lábil. Se describe además un tercer resto que está unido por enlace iónico o covalente al primer resto o al segundo resto del compuesto. El compuesto se puede utilizar en combinación con al menos otro agente terapéutico, que puede ser un fármaco antipsicótico, un fármaco ansiolítico, un fármaco antidepresivo, un fármaco anticonvulsivo, un fármaco antiparkinsoniano, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un inhibidor de MAO, un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina (ISRS), un antagonista del ácido N-metil-D-aspartático (NMDA), o un inhibidor selectivo de sustitución de noradrenalina. Dicho otro agente terapéutico se puede administrar antes, a la vez o después de la administración del compuesto descrito en la presente memoria. Se describe también un grupo de protección unido al terminal amino del primer resto, p. ej. un análogo de GABA. El grupo de protección puede ser un aminoácido, una imina, un carbamato, una N-ditiasuccinimida, un mono- o di- alquilfosforamidato o un aciloxicarbamato. Preferiblemente, el grupo de protección puede escindirse del grupo amino del primer resto después de la administración a un paciente.

45 Se describen también métodos para su empleo en el tratamiento de un trastorno, para reducir los efectos secundarios inducidos por los compuestos descritos en la presente memoria, y para mejorar la eficacia terapéutica del compuesto. El trastorno que se está tratando es preferiblemente un dolor o un trastorno neurológico. En algunos casos, el dolor es un dolor agudo, crónico o inflamatorio. En otros casos, el trastorno neurológico es un trastorno de ansiedad, una depresión, un trastorno disociativo, un trastorno de la personalidad, un trastorno cognitivo, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno afectivo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno convulsivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, psicosis, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, ataques de desfallecimiento, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, insomnio, trastornos adictivos o un síndrome de piernas inquietas. En determinados casos, el paciente es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. En algunos casos, la administración del compuesto o la composición farmacéutica descrita en la presente memoria da como resultado al menos un efecto secundario menor en comparación con la administración de cada resto solo. En otros casos, la administración del compuesto o de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria da lugar a actividad terapéutica mejorada en comparación con la administración de cada resto solo. En otros casos, el compuesto o la composición farmacéutica se administra en combinación con otro agente. Dicho otro agente puede administrarse antes de, a la vez, o después de la administración del compuesto o de la composición farmacéutica de

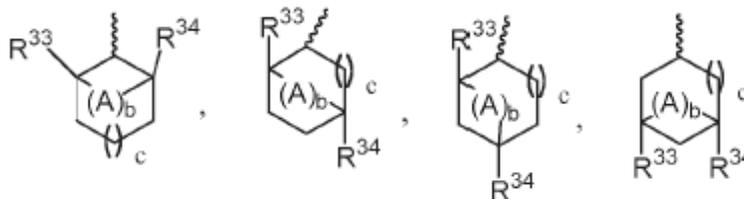
la invención.

- Además en la presente invención se describe un equipo para prevenir o tratar el dolor o un trastorno neurológico en un paciente, comprendiendo el equipo un compuesto descrito en la presente memoria o una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria e instrucciones para usar el equipo. En algunos casos, el paciente es un animal, preferiblemente un ser humano. En otros casos, el equipo comprende además al menos otro agente para su uso en el tratamiento del dolor o un trastorno neurológico, para reducir los efectos secundarios inducidos por el compuesto de la invención, y/o para mejorar la eficacia terapéutica del compuesto de la invención.

Descripción detallada

- 10 En la presente memoria se describe un conjugado GABA-fármaco que comprende al menos dos restos que están unidos mediante un enlace covalente. El primer resto del conjugado comprende preferiblemente un análogo de GABA. El segundo resto del conjugado puede ser un fármaco analgésico. El segundo resto del conjugado puede ser un ácido gamma (γ)-hidroxibutírico (GHB). Los analgésicos del segundo resto del conjugado pueden incluir, pero no se limitan a, narcóticos, NSAID, antidepresivos, anestésicos, relajantes musculares, ácido gamma-hidroxibutírico, agonistas opiáceos de doble acción, antagonistas del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), y cualquier composición farmacéutica de los medicamentos mencionados en la presente memoria. Además se describen métodos para sintetizar y producir estos conjugados GABA-fármaco. Además se describen métodos para utilizar los conjugados GABA-fármaco de la invención y la composición farmacéutica de los conjugados GABA-fármaco para el tratamiento y/o la prevención de trastornos.
- 15 Los conjugados GABA-fármaco descritos proporcionan preferiblemente ventajas farmacéuticas de uso en medicina. En primer lugar, estos conjugados GABA-fármaco son lábiles *in vivo*, se escindieron por vía enzimática o química para generar cantidades sustanciales de un análogo de GABA y un fármaco, p. ej. un analgésico seleccionado de narcóticos, NSAID, antidepresivos, opiáceos de doble acción, anestésicos, relajantes musculares y ácido gamma-hidroxibutírico tras alcanzar la circulación general. En segundo lugar, cada uno de los restos de conjugado GABA-fármaco, tras la escisión *in vivo*, se dirige a una diana biológica diferente o no superpuesta que es relevante para el tratamiento buscado, por ejemplo, el tratamiento para el dolor o el trastorno neurológico. Por lo tanto, el conjugado GABA-fármaco, tras la escisión *in vivo*, es capaz de dirigirse a más de un objetivo biológico y provocar efectos biológicos aditivos o sinérgicos, dando lugar a una mayor eficacia terapéutica. Los enlazadores liberados del conjugado GABA y fármaco son generalmente atóxicos cuando se administran a un paciente con un régimen de dosificación apropiado.

- Ejemplos de un grupo ácido comprenden, pero no se limitan a, ácido fosfórico, ácido fosfónico, ácido sulfónico, ácido sulfínico o ácido carboxílico; y similares. Un extremo amino terminal también se conoce como el extremo N-terminal, NH_2 -terminal, N-terminal o amina-terminal. Estas expresiones se utilizan indistintamente en la presente memoria. El extremo amino terminal incluye el extremo de una proteína o polipéptido terminado en un aminoácido con un grupo amino libre ($-\text{NH}_2$). Un cicloalquilo en puente incluye un radical que comprende



en donde:

A es $(\text{CR}^{35} \text{R}^{36})_b$;

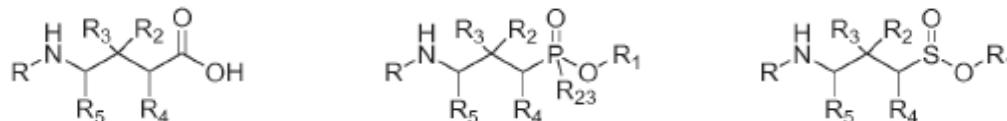
R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

- 40 R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

b es un número entero de 1 a 4; y

c es un número entero de 0 a 2.

Ejemplos de análogos de GABA comprenden, pero no se limitan a las siguientes estructuras:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido o R y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de azetidina, azetidina sustituida, pirrolidina o de pirrolidina sustituida;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido; y

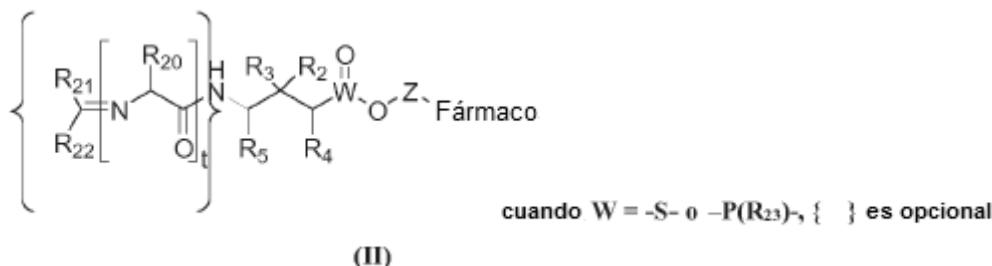
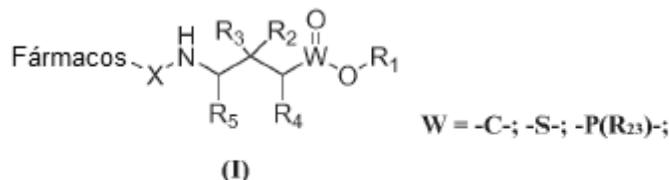
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman, un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido y anillo de cicloalquilo en puente.

R₁ y R₂₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados incluidos pero no limitados a la forma estereoisoméricamente pura (p. ej., geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir en varias formas tautómeras, incluidas pero no limitadas a la forma enol, la forma ceto y una de sus mezclas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las posibles formas tautómeras de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos en la presente memoria también comprenden, pero no se limitan a, los compuestos marcados con isótopos, donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención comprenden, pero no se limitan a, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl. Además, debe entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos de la invención, que los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

En un caso, el segundo resto de la invención, por ejemplo, un fármaco, suele estar unido al grupo gamma-amino del primer resto, p. ej. un análogo de GABA. Los dos restos pueden estar directamente unidos por el grupo gamma-amino de un análogo de GABA para formar los siguientes enlazadores que comprenden, pero no se limitan a, amida carboxílica, amida fosfónica, amida fosfínica, amida sulfónica, amida sulfínica e imina, o pueden opcionalmente estar unidos mediante un enlazador "X", que puede escindirse *in vivo*. El segundo resto puede estar unido al primer resto, por ejemplo, un análogo de GABA, mediante el grupo ácido del primer resto. El grupo ácido como se utiliza en la presente memoria comprende, pero no se limita al, grupo del ácido carboxílico, ácido fosfórico y del ácido sulfínico. El segundo resto del conjugado está unido por enlace covalente al grupo ácido del primer resto para formar los siguientes enlazadores incluidos pero no limitados a carboxilato, tioésteres, fosfinato, sulfinato y amida carboxílica. Alternativamente, los dos restos pueden estar opcionalmente unidos mediante un enlazador "Z" que puede escindirse *in vivo*.

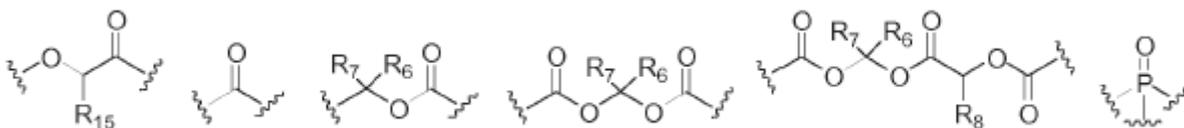
En la presente memoria se describe el conjugado GABA-fármaco de fórmulas (I) y (II):



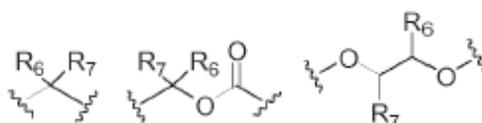
o una sal, hidrato, solvato e isótopo farmacéuticamente aceptables, en donde:

t es 0 o 1;

- 5 X se define como un enlace covalente mediante un enlazador entre un fármaco y un análogo de GABA que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes:



Z se define como un enlace covalente mediante un enlazador entre un fármaco y un análogo de GABA que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes:



10

R_i se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

- 15 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o anillo cicloalquilo en puente;

- 20 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

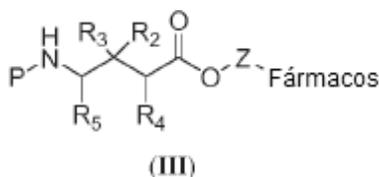
- R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, 25 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R₄ y R₅ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o anillo cicloalquilo en puente;

- 30 R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino, acilamino sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alcoxicarbonilo,

alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquiloxi, heteroalquiloxi sustituido, heteroariloxi y heteroariloxi sustituido, u
5 opcionalmente;

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido u opcionalmente R₂₀ y R₂₁ junto con el átomo de carbono al
10 que están unidos forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

El segundo resto de la invención puede estar unido al primer resto, por ejemplo, un análogo de GABA, por el terminal C (carboxilo) del primer resto, y el terminal N (amino) del primer resto está unido a un grupo de protección "P". En algunos casos, el conjugado GABA-fármaco de la presente invención tiene la fórmula (III)

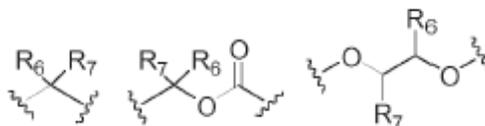


15 en donde

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido u opcionalmente, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al
20 que están unidos forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido y un anillo cicloalquilo en puente;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

Z se define como un enlace covalente mediante un enlazador entre un fármaco y un análogo de GABA que se
25 selecciona del grupo que consiste en los siguientes:



P se define como un aminoácido, una imina, un carbamato, un N-ditasuccinimida, un mono- o di- alquil fosforamido, aciloxicarbamato.

I. Primer resto: GABA y análogos de GABA

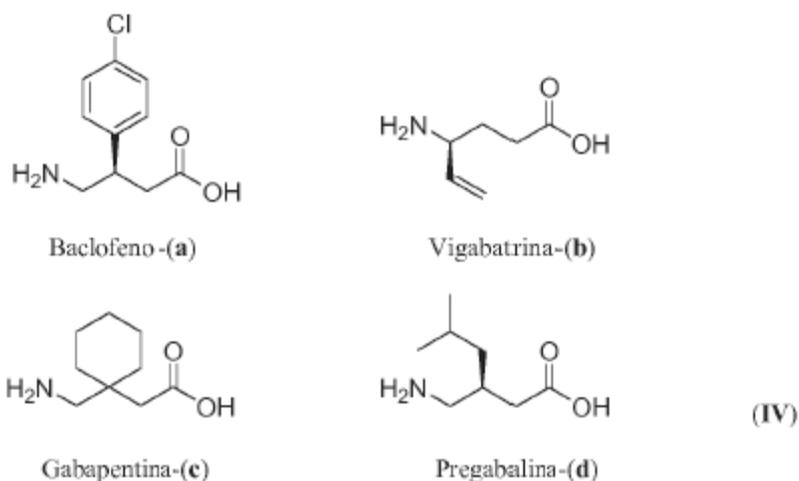
30 En la presente memoria se describe una composición para el tratamiento del dolor o de un trastorno neurológico. En algunos casos, el primer resto de la composición es un análogo de GABA.

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores inhibidores en el sistema nervioso central de los mamíferos. Actúa en las sinapsis inhibitoras en el cerebro uniéndose a receptores específicos transmembranarios en la membrana plasmática de ambos procesos neuronales pre y posinápticos. Esta unión
35 provoca la apertura de los canales iónicos para permitir la circulación de cualquiera de los iones de cloruro con carga negativa dentro de la célula o de iones de potasio de carga positiva fuera de la célula. Esta acción produce un cambio negativo en el potencial transmembranario, dando lugar normalmente a hiperpolarización. Tres receptores de GABA generales se han identificado, GABA_A, GABA_B y GABA_C. GABA_A y GABA_C son receptores ionótrofos, mientras que GABA_B es un receptor metabótrofo acoplado a la proteína G. Bajas concentraciones de GABA se han
40 relacionado con muchas enfermedades, incluidas pero no limitadas a ataques epilépticos, esclerosis múltiple, temblores intencionales, pánico, ansiedad y depresión.

La función que desempeña GABA en varias enfermedades ha estimulado intereses en la preparación de análogos de GABA que tienen mejores propiedades farmacéuticas en comparación con GABA, que carece de penetración de la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, numerosos análogos de GABA se han sintetizado en la técnica
45 (Satzinger *et al.*, patentes de Estados Unidos n° 4.024.175; Silverman *et al.*, patentes de Estados Unidos n° 5.563.175; n° 6.028.214; n° 6.117.906; Publicaciones Internacionales n° WO92/09560; n° 93/23383; Horwell *et al.*, patente de Estados Unidos n° 6.020.370.; Publicaciones Internacionales n° WO97/29101, n° 97/33858; n° 97/33859; Bryans *et al.*, publicación internacional n° WO 99/31057; n° 99/31075; n° 99/61424; n° 00/15511; n° 00/31020; n°

00/50027;nº 02/00209; Guglietta *et al.* publicación internacional nº WO 99/08671).

Se han identificado numerosos análogos de GABA. Estos análogos de GABA comprenden, pero no se limitan a baclofeno [Fórmula IV (a)], vigabatrina [Fórmula IV (b)], gabapentina [Fórmula IV (c)] y pregabalina [Fórmula IV (d)], como se muestra a continuación. A diferencia del propio GABA, estos derivados de GABA no sólo pueden pasar a través de la barrera hematoencefálica probablemente por el mecanismo de transporte activo, sino que también manifiestan utilidades clínicamente farmacéuticas. Baclofeno es un agonista de GABA_B que se usa clínicamente para el tratamiento de movimiento espástico o del alivio del dolor, especialmente en casos de lesión de la médula espinal, diplejía espástica, esclerosis múltiple y neuralgia de trigémino. Vigabatrina es un anticonvulsivo que se ha utilizado como tratamiento adyuvante para las enfermedades tales como la epilepsia y convulsiones parciales complejas. Entre los análogos de GABA, la gabapentina y la pregabalina se desarrollaron originalmente para el tratamiento de la epilepsia, pero se ha demostrado que son eficaces para aliviar el dolor crónico, especialmente el dolor neuropático, tal como el dolor neuropático diabético y la neuralgia posherpética. La gabapentina y la pregabalina también han manifestado eficacia en el tratamiento de la fibromialgia. La gabapentina y la pregabalina son, en general bien toleradas en la mayoría de los pacientes, tienen perfil de efectos secundarios relativamente leves, metabolismo mínimo e interacción fármaco-fármaco. La gabapentina y la pregabalina parecen tener mínima interacción con los receptores GABA. Los estudios sugieren que la acción de alivio del dolor neuropático está mediada por la subunidad alfa-2-δ del canal del ion calcio de tipo N sensible al voltaje, un punto de unión de gran afinidad en las membranas neuronales (Rose, M. A. *et al.*, *Anesthesia*, 2002, 57(5), 451-462). Esta subunidad ha intervenido en el mantenimiento de la hipersensibilidad mecánica en modelos de dolor neuropático. Los iones de calcio permiten que las vesículas que contienen neurotransmisores se fusionen con la membrana presináptica, una acción que favorece la liberación de neurotransmisores que inhiben la hendidura sináptica. Tanto la gabapentina como la pregabalina probablemente ejercen sus efectos terapéuticos bloqueando la entrada de calcio por el receptor alfa-2-δ y reduciendo la liberación de neurotransmisores que transmiten señales nociceptoras entre las neuronas. Los descubrimientos *in vitro* sugieren que la gabapentina puede reducir la liberación presináptica de neurotransmisores excitadores tales como el glutamato y la norepinefrina.



La politerapia que utiliza análogos de GABA (p. ej., gabapentina, pregabalina y baclofeno) con otros analgésicos tales como narcóticos, los opioides analgésicos de doble acción, los NSAID, antidepresivos, antagonistas de NMDA dan lugar a mejora en el control del dolor crónico. Cuando se administran conjuntamente, los análogos de GABA y estos analgésicos pueden interactuar de manera sinérgica o aditiva para controlar el dolor crónico. Esta sinergia puede permitir potencialmente una reducción en la dosis requerida de cada compuesto, lo que lleva a una reducción en los efectos secundarios, y la mejora de la utilidad clínica de estos compuestos. Los efectos analgésicos pueden mejorarse mediante la administración conjunta de análogos de GABA (gabapentina, pregabalina y baclofeno), junto con opioides como la morfina (Keskinbora K. J, de *Pain and Symptom Management* 2007, 34(2), 183-189; Kazi, J. A., Gee, C. F. *J. Mol. Neurosci.* 2007, 32, 47-52; Berger, A.; *et al. Clinical Therapeutics* 2003, 25(11), 2809-2821; Eckhardt, K. *et al. Anesth. Analg.* 2000, 91, 185-191; Granados-Soto, V. *et al. Pharmacology* 2005, 74, 200-208; Tiippana, E. M.; *et al. Anesthesia & Analgesia* 2007, 104(6), 1545-1556; Codd E. E.; *et al. 2008 Pain*, 134, 254-262). Además se ha publicado de acuerdo con la presente invención que los efectos analgésicos pueden mejorarse mediante la administración conjunta de análogos de GABA (gabapentina, pregabalina), junto con los NSAID o antagonistas del receptor de NMDA (Yoon, M. H. *et al.*, *Anesthesiology* 1999, 91(4), 1006-1013; Hurley, R. W., *et al.*, 2002, 97(5), 1263-1273; Durmus, M. *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007, 51, 299 y 304; Ryan, M. *et al.*, patente internacional nº WO99/12537).

A pesar de la ventaja de utilizar administración conjunta de análogos de GABA y otros analgésicos, estos regímenes adolecen de inconvenientes: 1) eliminación general rápida de análogos de GABA, incluidos pero no limitados a la gabapentina, la pregabalina y el baclofeno, que por lo tanto requieren una dosificación frecuente para mantener una concentración terapéutica o profiláctica en la circulación general; 2) variabilidad entre pacientes debida a la

saturación de absorción de gabapentina a dosis más altas (1,8 - 3,6 g/d en dosis divididas); 3) absorción mínima en el intestino grueso que limita la solución de la formulación de liberación lenta; 4) toxicidad gastrointestinal causada por analgésicos, p. ej. los NSAID; y 5) extenso metabolismo de primer paso para algunos de los analgésicos narcóticos tales como la morfina.

- 5 El nuevo conjugado GABA-fármaco descrito en la presente memoria tiene una nueva entidad química que preferiblemente presenta varias ventajas distintas sobre los regímenes de tratamiento mencionados anteriormente. En algunos casos, el conjugado GABA-fármaco puede ser absorbido en el intestino grueso. Como resultado, la frecuencia de dosificación puede reducirse utilizando formulaciones de liberación lenta. En otros casos, el conjugado GABA-fármaco altera el mecanismo de absorción de análogos de GABA, probablemente por difusión pasiva, y puede proporcionar resultados farmacocinéticos y terapéuticos más predictivos entre los pacientes. En otros casos, al optimizar el enlazador entre el primer resto, p. ej. un análogo de GABA, y el segundo resto, p. ej., un analgésico, la velocidad de liberación de los fármacos activos (es decir, la forma activa del análogo de GABA y la forma activa del analgésico) a partir del conjugado GABA-fármaco pueden optimizarse. Como resultado, alguno de los inconvenientes gastrointestinales tales como los efectos secundarios del metabolismo de la primera etapa o gastrointestinales se pueden reducir en comparación con la dosificación de los fármacos originales. Se describe también abarca un conjugado GABA-analgésico, por ejemplo, un conjugado GABA-NSAID. La administración de conjugado GABA-NSAID descrito en la presente memoria puede evitar, reducir y/o tratar posiblemente daños gastrointestinales causadas por NSAID.

II. Segundo resto

- 20 En algunos casos, el segundo resto de la composición de la presente invención es un fármaco analgésico.

A. Analgésicos

- Un analgésico es cualquier miembro del grupo de medicamentos utilizados para aliviar el dolor. Los fármacos analgésicos actúan de diversas maneras en los sistemas nerviosos periférico y central. Hay varias clases de analgésicos, que comprenden, pero no se limitan a, paracetamol (acetaminofeno), los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como el Naproxeno, estupefacientes tales como la morfina y los opiáceos, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas como el tramadol, y varios otros.

- La elección de la analgesia viene determinada por la gravedad y la respuesta a otra medicación, y también viene determinada por el tipo de dolor. Por ejemplo, para el dolor neuropático, la analgesia tradicional es menos eficaz, y hay a menudo ventajas en las clases de medicamentos que normalmente no se consideran analgésicos, como los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID o NAID), a veces también denominados agentes/analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIM), son fármacos con efectos analgésicos, antipiréticos y, en dosis más altas, antiinflamatorios. Los NSAID pueden reducir el dolor, la fiebre y la inflamación. El término "no esteroideo" se emplea para distinguir estos fármacos de los esteroides, que tienen un efecto eicosanoide-depresor, antiinflamatorio similar. Como analgésicos, los NSAID no son narcóticos. Los NSAID comprenden, pero no se limitan a diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, nabumetona, piroxicam, acetaminofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, fenilbutazona, acetónido de flucinolona, prednisolona, terc-butilo acetato de prednisolona, dexametasona, o uno de sus profármacos o metabolitos activos. Los miembros más destacados de este grupo de fármacos son la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno. Paracetamol (acetaminofeno) tiene actividad antiinflamatoria insignificante, y no es un NSAID.

- La mayoría de los NSAID actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo tanto las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas actúan como mensajeros en el proceso de la inflamación. Los NSAID están indicados por lo general para el tratamiento de condiciones agudas o crónicas donde el dolor y la inflamación están presentes. Los inhibidores de COX2 comprenden, pero no se limitan a rofecoxib (VIOXX.RTM. o 4-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona), celecoxib (CELEBREX.RTM., o 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida) y valdecoxib (BEXTRA.RTM., y 4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)bencenosulfonamida).

Los NSAID están generalmente indicados para el alivio sintomático de enfermedades incluidas, pero no limitadas a la artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, cefalea y jaqueca, dolor posoperatorio, el dolor leve a moderado debido a inflamación y daño tisular, pirexia (fiebre), oclusión intestinal y cólico renal.

- 55 Las dos reacciones adversas a medicamentos (RAM) principales relacionadas con los NSAID se relacionan con efectos gastrointestinales (GI) y los efectos renales de los agentes. Estos efectos son dependientes de la dosis, y en muchos casos lo suficientemente graves como para poner en riesgo de perforación por úlcera, hemorragia gastrointestinal alta y muerte, lo que limita el uso de la terapia con NSAID. Un 10-20% de pacientes estimados de NSAID experimentan dispepsia, y los efectos secundarios gastrointestinales superiores asociadas a NSAID se

estima que producen 103.000 hospitalizaciones y 16.500 muertes al año en los Estados Unidos, y representan el 43% de las visitas de urgencia relacionadas con fármacos.

En algunos casos una composición descrita en la presente memoria puede reducir los efectos secundarios asociados a los analgésicos tradicionales y aumentar la eficacia terapéutica del tratamiento.

5 *Analgésicos narcóticos*

Hay dos tipos de analgésicos narcóticos: los opiáceos y los opioides (derivados de opiáceos). Los opiáceos son los alcaloides encontrados en el opio incluidos, pero no limitados a la morfina, la codeína y la tebaína. Los opioides son cualquier medicamento que se une a receptores opioides en el sistema nervioso central o aparato digestivo. Hay cuatro clases amplias de opioides: los péptidos opioides endógenos (producidos en el cuerpo: endorfinas, dinorfinas, encefalinas); alcaloides del opio (morfina, codeína, tebaína); opioides semisintéticos (heroína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina); y opioides totalmente sintéticos (petidina o Demerol, metadona, fentanilo, propoxifeno, pentazocina, buprenorfina, butorfanol, tramadol y más).

Los opioides se utilizan en medicina como analgésicos fuertes, para el alivio del dolor agudo o crónico. No hay límite superior para la dosis de opioides utilizados para conseguir el alivio del dolor, pero la dosis debe aumentarse gradualmente para permitir el desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios (por ejemplo, depresión respiratoria). Ha habido debates sobre el potencial adictivo de los opioides frente a la ventaja de sus propiedades analgésicas para el tratamiento del dolor crónico no maligno, tal como la artritis crónica. Hay muchos efectos secundarios y reacciones adversas asociadas al uso de analgésicos narcóticos. Los efectos secundarios comunes comprenden pero no se limitan a náuseas, vómitos, somnolencia, sequedad de boca, miosis (contracción de la pupila), hipotensión ortoestática, retención urinaria, estreñimiento y/o retención fecal.

Agentes psicótropos

El tetrahidrocannabinol (THC) y algunos otros cannabinoides, ya sea de la planta *Cannabis sativa* o sintético, tienen propiedades analgésicas. Otros agentes analgésicos psicótropos comprenden, pero no se limitan a cetamina (un antagonista del receptor de NMDA), clonidina y otros agonistas α_2 -adrenorreceptores, mexiletina y otros análogos de anestésicos locales.

Analgésicos atípicos y/o adyuvantes

La orfenadrina, ciclobenzaprina, escopolamina, atropina, gabapentina, los antidepresivos de primera generación y otros fármacos que poseen propiedades anticolinérgicas y/o antiespasmódicas se utilizan en muchos casos junto con analgésicos para potenciar analgésicos de actuación central como los opioides cuando se utilizan contra el dolor, especialmente de origen neuropático y para modular los efectos de muchos otros tipos de analgésicos por acción en el sistema nervioso parasimpático. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina mejoran el dolor. El mecanismo exacto de la carbamazepina, gabapentina y pregabalina no está claro, pero estos anticonvulsivos se emplean para tratar el dolor neuropático con éxito moderado. El dextrometorfano se ha apuntado para retardar el desarrollo de la tolerancia a los opioides y ejercer más analgesia actuando sobre los receptores de NMDA; algunos analgésicos como metadona y cetobemidona y quizás piritramida tienen una acción intrínseca de NMDA. En el pasado se ha utilizado licor fuerte como agente para aliviar el dolor, debido a los efectos depresores en el SNC de alcohol etílico. Sin embargo, la capacidad del alcohol para tratar el dolor es inferior a prácticamente todos los analgésicos utilizados en la actualidad (por ejemplo, morfina, codeína).

El uso de analgésicos adyuvantes es una parte cada vez mayor del campo de control del dolor. Muchos de estos fármacos combaten los efectos secundarios de los analgésicos opioides. Por ejemplo, los antihistamínicos incluida la orfenadrina combaten la liberación de histamina provocada por muchos opioides, metilfenidato, cafeína, efedrina, dextroanfetamina, y el trabajo de la cocaína contra la sedación profunda y pueden elevar el estado de ánimo en pacientes angustiados al igual que los antidepresivos. Una ventaja bien aceptada de THC para pacientes con dolor crónico en opioides es su superior acción antinauseabunda.

45 B. GHB

En otros casos, el segundo resto de la composición descrito en la presente memoria es el ácido gamma-hidroxi-butírico (GHB) o cualquier análogo, derivado o variante de GHB. El GHB es una sustancia natural que se encuentra en el sistema nervioso central, el vino, la carne de vacuno, pequeños cítricos y casi todos los animales en pequeñas cantidades. GHB se produce de forma natural en las células del cuerpo humano y está estructuralmente relacionado con la cetona beta-hidroxi-butarato corporal. También es un nutriente terapéutico neuroprotector que está clasificado como droga ilegal en varios países. En la actualidad está regulada en los EE.UU. y se usa para tratar la cataplejía y la somnolencia diurna excesiva en pacientes con narcolepsia. Como complemento/fármaco, se utiliza más comúnmente en forma de sal. GHB también se produce como resultado de la fermentación.

GHB tiene al menos dos puntos de unión diferentes en el sistema nervioso central. GHB es un agonista del receptor de GHB, que es excitador, (Wu Y., *et al.*, 2004, *Neuropharmacology* 47(8): 1146-1156) y es un agonista débil en el receptor de GABA_B, que es inhibidor. El GHB se sintetiza, probablemente, a partir de GABA en las neuronas GABAérgicas, y se libera cuando se estimulan las neuronas.

Si se toma por vía oral, el propio GABA atraviesa el barrera hematoencefálica muy deficientemente, ni a altas

concentraciones alcanza de manera muy eficaz los receptores GABA una vez dentro del cerebro. Ya que GABA se sintetiza de forma natural en el cerebro, una concentración mayor de lo normal se metabolizaría rápidamente. Sin embargo, a dosis farmacológicas, GHB alcanza concentraciones mucho más altas en el cerebro y activa receptores de GABA_B, que son los principales responsables de sus efectos sedantes (Dimitrijevic N., *et al.* 2005, *Eur. J. Pharmacol.* 519 (3):. 246-252). Los efectos sedantes de GHB son bloqueados por antagonistas de GABA_B.

La activación tanto del receptor de GHB y GABA_B es responsable de las características adictivas de GHB. El efecto de GHB en la liberación de dopamina es bifásico, y bajas concentraciones estimulan la liberación de dopamina por el receptor de GHB. Concentraciones más altas inhiben la liberación de dopamina por los receptores de GABA_B al igual que otros agonistas de GABA_B como el baclofeno y phenibut (Maitre M, *et al.* 1990, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255 (2): 657-63; Smolders I. *et al.*, 1995 *Eur. J. Pharmacol.* 284 (1-2): 83-91). Después de la fase inicial de inhibición, la liberación de dopamina se incrementa entonces por el receptor de GHB. Tanto la inhibición como el aumento de liberación de dopamina por GHB son inhibidos por antagonistas de los opioides tales como naloxona y naltrexona.

Otras formas de éster de profármaco de GHB comprenden, pero no se limitan a 1, 4-diacetoxibutano, metil-4-acetoxi-butanoato y etil-4-acetoxibutanoato. Estos profármacos de GHB presumiblemente han retrasado el inicio y la duración más prolongada de acción. El compuesto intermedio 4-hidroxibutaldehído es también un profármaco para GHB.

GHB puede estar hecho de ingredientes tales como GBL (gamma-butirolactona), disolvente usado frecuentemente como decapante de pintura, o butanodiol (1,4-butanodiol), producto químico utilizado en la producción de plásticos y adhesivos. Tanto GBL como butanodiol se metabolizan en GHB en el cuerpo.

Hay que señalar que la presente descripción abarca el GHB, cualquier forma de análogo, derivado, profármaco, o cualquier otra variante adecuada de GHB.

III. Síntesis de conjugados GABA-fármaco

Los conjugados GABA-fármaco de la invención se pueden obtener por métodos de síntesis ilustrados en los Esquemas 1-8. Los expertos en la técnica apreciarán que una ruta sintética preferida para los conjugados GABA-fármaco de la invención consiste en la unión de un fármaco analgésico seleccionado de narcóticos, los NSAID analgésicos opioides, de doble efecto, antidepressivo, ácido γ -butírico y antagonistas del receptor de NMDA para un análogo de GABA. Se han descrito en la técnica numerosos métodos para la síntesis de análogos de GABA (Satzinger *et al.*, patente de Estados Unidos nº 4.024.175; Silverman *et al.*, patente de Estados Unidos nº 5.563.175; nº 6.028.214; nº 6.117.906; Silverman *et al.*, publicación internacional nº WO 92/09560; nº WO 93/23383; Horwell *et al.*, patente de Estados Unidos nº 6.020.370; nº 6.103.932; Horwell *et al.*, publicación internacional nº WO 97/29101; nº WO 97/33858; nº WO 97/33859; Bryans *et al.*, publicación internacional nº WO 98/17627; nº WO 99/21824; nº WO 99/31057; nº WO 99/31075; nº WO 99/61424; nº WO 00/15611; nº WO 00/31020; nº WO 00/50027; Guglietta *et al.*, publicación internacional nº WO 99/08671; Belliotti *et al.*, publicación internacional nº WO 99/31074). Otros métodos son conocidos en la técnica para la síntesis de análogos de GABA, que son fácilmente accesibles para el experto en la materia. Los analgésicos descritos en la presente memoria, se conocen en la técnica y pueden prepararse según procedimientos conocidos. La técnica de unir una molécula de analgésico que contiene diversos grupos funcionales (p. ej., ácido carboxílico, hidroxilo, tiol, amina, sulfonamida) a un análogo de GABA también es bien conocida por procedimientos demostrados (véase p. ej., Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991.); Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996);. "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis", volúmenes 1-17, Wiley Interscience; Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer Synthetic Methods of Organic Chemistry" volúmenes 1-45, Karger, 1991; March "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1995, Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984; Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984).

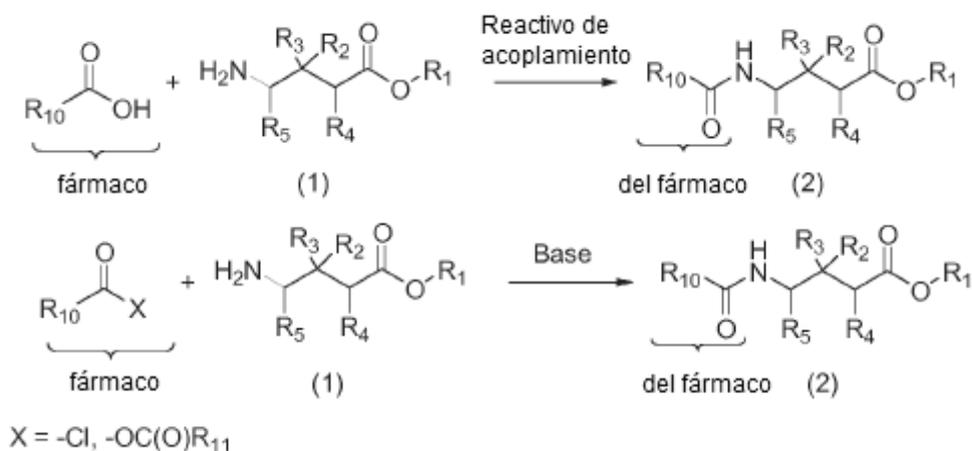
Por consiguiente, los materiales de partida útiles para preparar compuestos de la invención y sus productos intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos de síntesis bien conocidos. Otros métodos para la síntesis de los conjugados GABA-fármaco descritos en la presente memoria se describen en la técnica, o serán fácilmente evidentes para el experto en la materia en vista de las referencias proporcionadas anteriormente en la presente memoria y pueden utilizarse para sintetizar los conjugados GABA-fármaco de la invención. Por consiguiente, los métodos presentados en los esquemas descritos en la presente memoria son ilustrativos en lugar de exhaustivos.

En un caso, descrito en la presente memoria un conjugado GABA-fármaco en que el primer resto del conjugado p. ej., un análogo de GABA está unida mediante un amino o extremo N-terminal, o un terminal ácido distintos de un grupo de ácido carboxílico del primer resto al segundo resto, p. ej. un fármaco. En algunos casos, el primer resto está unido mediante el terminal amino al segundo resto. En otros casos, el primer resto está unido al segundo resto mediante un grupo ácido incluido pero no limitado a un grupo de ácido fosfórico y un grupo de ácido sulfínico. En algunos casos, los análogos de GABA experimentan ciclación intramolecular del grupo gamma amino con la funcionalidad carboxilo para formar gamma-lactama, que es una amida cíclica, en especial cuando el grupo carboxilo está protegido por ésteres. La formación de este producto secundario, una lactama, podría generar

toxicidad *in vivo*. Por lo tanto, en algunos casos, uniendo los dos restos mediante el grupo amino potencialmente minimizaría los efectos secundarios al reducir o evitar la formación de lactamas *in vivo*, así como durante la síntesis del conjugado.

- 5 En cualquiera de los siguientes esquemas, una vez que el grupo amino de un análogo de GABA se ha unido a un segundo resto, que puede ser un fármaco analgésico u otro grupo protector, el grupo ácido carboxílico puede convertirse en un éster o tioéster por muchos métodos de síntesis, que son bien conocidos por expertos en la materia. En un caso preferido, los análogos de GABA pueden hacerse reaccionar con un alcohol o tiol en presencia de un reactivo de acoplamiento (p. ej., carbodiimida y dimetilaminopiridina) para proporcionar el éster. En otro caso preferido, los análogos de GABA pueden hacerse reaccionar con un haluro de alquilo en presencia de una base para dar el éster. Otros métodos para la conversión de análogos de GABA en ésteres o tioésteres están bien dentro del alcance del experto en la materia en vista de las referencias proporcionadas en la presente memoria.

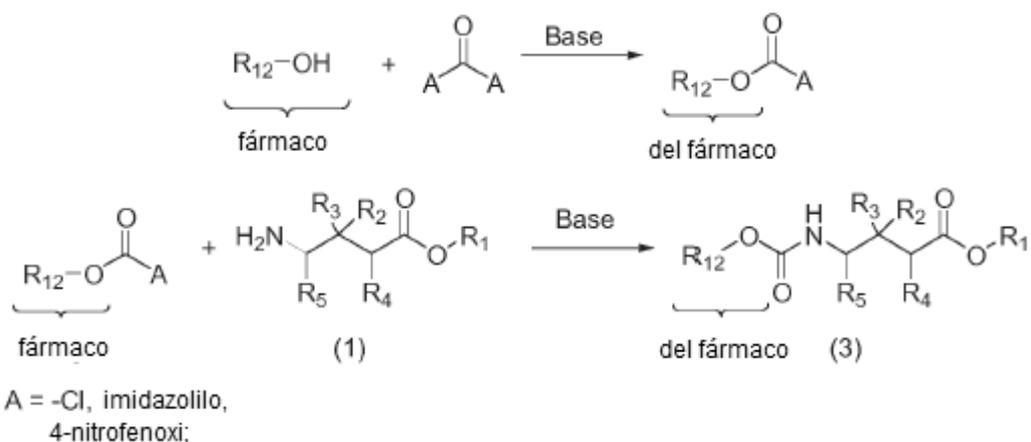
Esquema 1

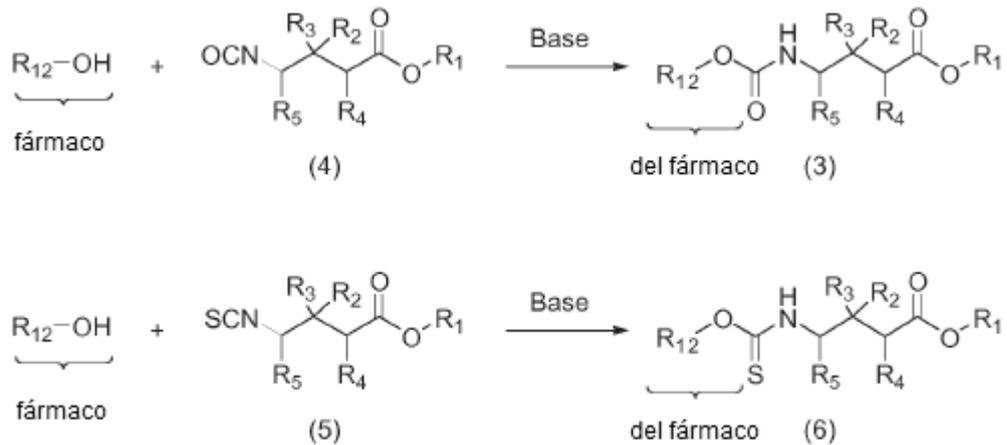


- 15 Como se ilustró anteriormente en el esquema 1, un fármaco que contiene ácidos carboxílicos puede acoplarse directamente al grupo amino terminal de un derivado análogo de GABA (1) para proporcionar aductos de (2). Los reactivos para efectuar esta reacción son bien conocidos para los expertos en la técnica y comprenden, pero no se limitan a, carbodiimidas, sales de aminio, sales de fosfonio, y similares. Alternativamente, la reacción de ácido carboxílico del fármaco puede activarse formando cloruros de acilo, anhídridos seguidos de análogos de GABA (1) en presencia de una base (p. ej., hidróxido, aminas terciarias, etc.) pueden usarse para sintetizar (2).

20

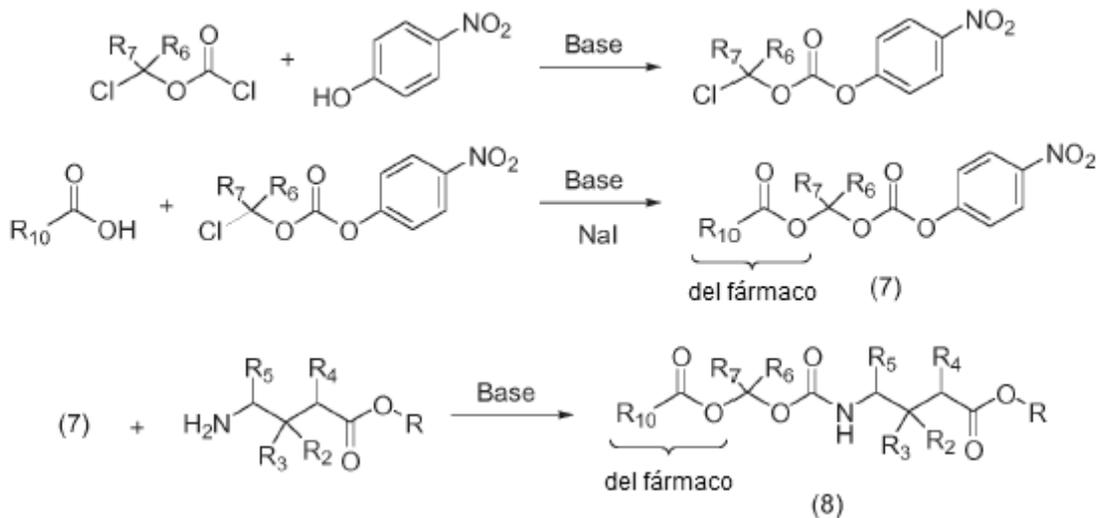
Esquema 2





Como se ilustró en el esquema 2, los derivados de análogos de GABA (1) y de fármaco que contienen el resto hidroxilo pueden estar unidos mediante el enlazador de carbamato o tiocarbamato haciendo reaccionar en primer lugar alcohol con fosgeno, carbamato de diimidazol o carbonato de di-*p*-nitrofenilo en presencia de una base, seguido de adición de análogos de GABA en condiciones básicas. Alternativamente, la adición bien conocida de alcoholes a isocianatos (4) o tiocianatos (5) también puede emplearse para sintetizar (3) y (6).

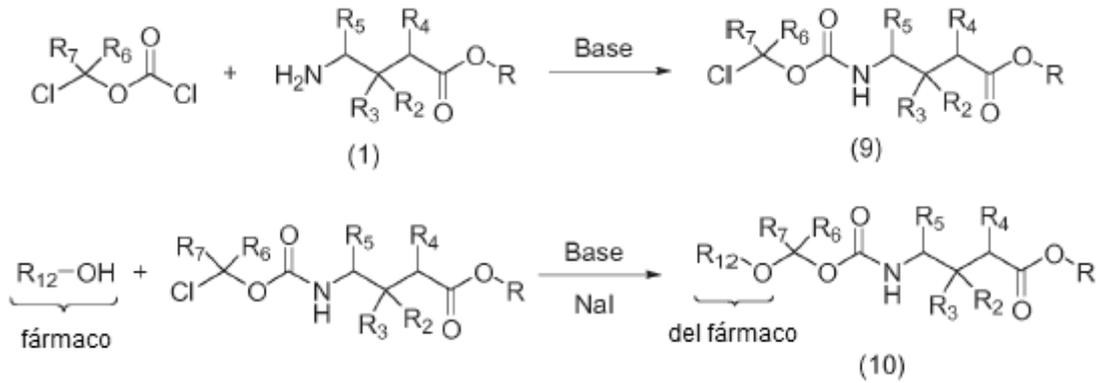
Esquema 3



Un método para la síntesis de conjugado GABA-fármaco de fórmula (8) se ilustra en el esquema 3. Se trata en primer lugar cloroformiato con un grupo aromático saliente tal como *p*-nitrofenol en presencia de una base para proporcionar carbonato de nitrofenilo que reacciona con fármacos que contienen ácido carboxílico en presencia de yoduro de sodio y una base (aminas terciarias, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃) para proporcionar el compuesto (7). El tratamiento del intermedio (7) con análogos de GABA en presencia de una base conduce a la formación de conjugado GABA-fármaco de la fórmula (8).

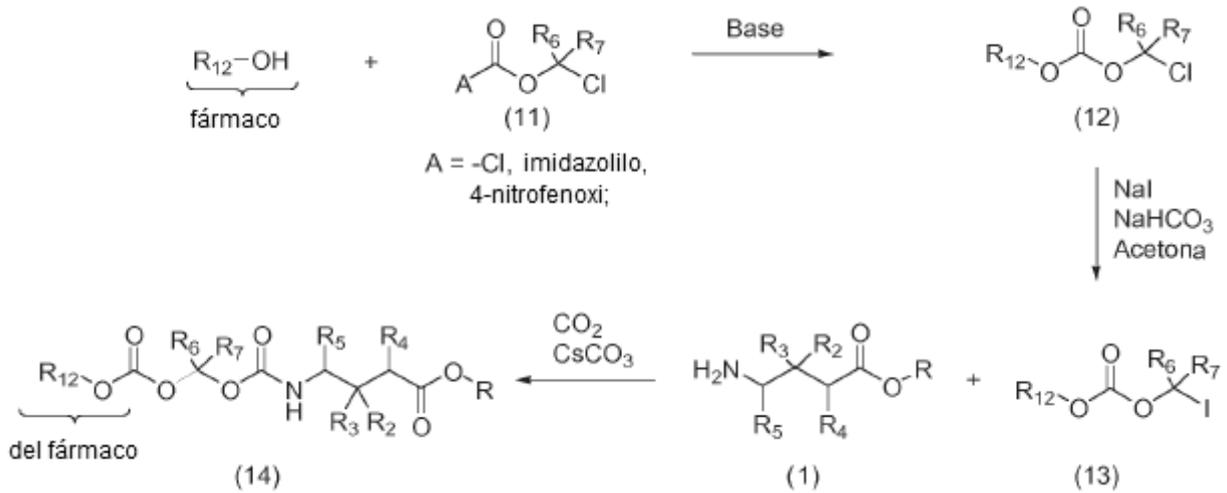
15

Esquema 4



La síntesis de conjugado GABA-fármaco de fórmula (10) se ilustra en el esquema 4. Se trata en primer lugar cloroformiato con un análogo de GABA en presencia de una base para proporcionar el producto intermedio (9), que a continuación reacciona con fármacos que contienen grupo hidroxilo en presencia de yoduro de sodio y una base para dar el conjugado GABA-fármaco final (10).

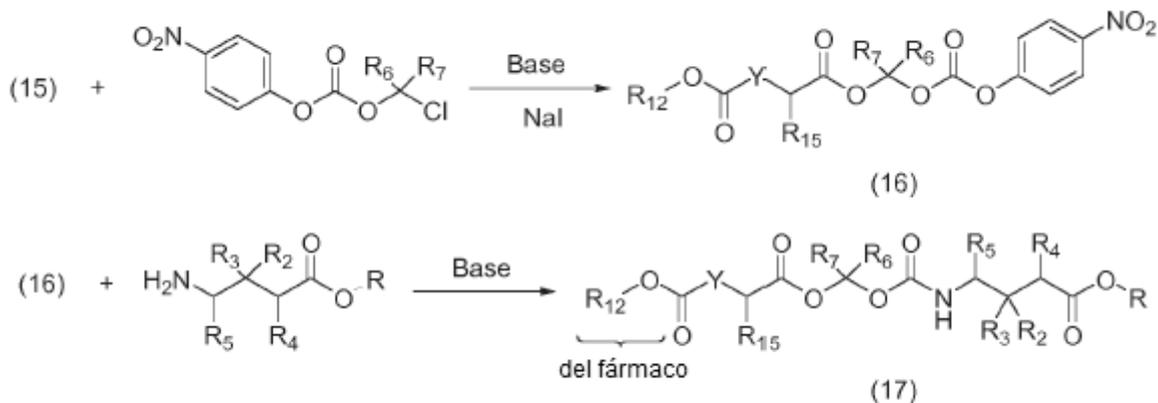
Esquema 5



Un método para la síntesis de conjugado GABA-fármaco de fórmula (14) se ilustra en el esquema 5. Un fármaco que contiene una función hidroxilo reacciona en primer lugar con cloroformiato (u otro carbamato activo o carbonato) en presencia de una base. El intercambio de haluro proporciona el intermedio (13), que reacciona con análogos de GABA en condiciones básicas en presencia de dióxido de carbono para dar el conjugado GABA-fármaco final de fórmula (14).

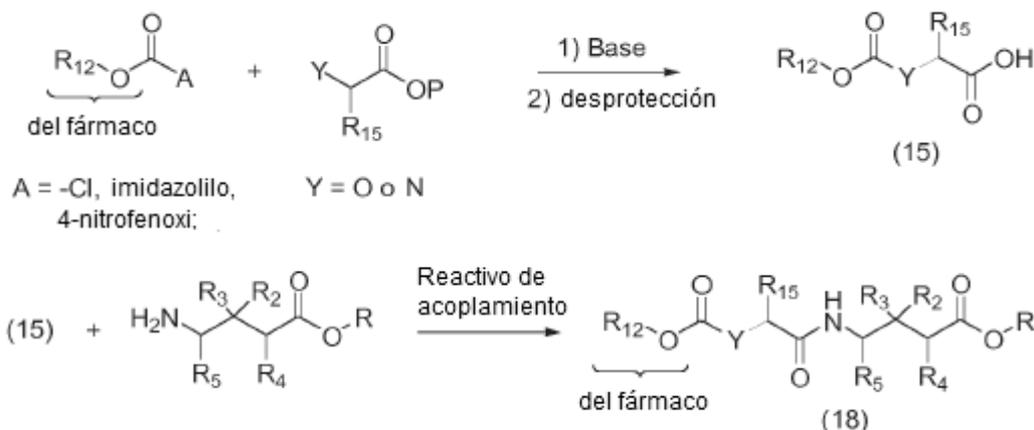
Esquema 6





Un método para la síntesis del conjugado GABA-fármaco de fórmula (17) se ilustra en el esquema 6. Un cloroformiato activo (u otro carbamato o carbonato activo) procedente de un fármaco se hace reaccionar con acetato de α -hidroxi alquilo en presencia de una base para proporcionar el carbonato. El éster se retira a continuación para proporcionar el compuesto intermedio (15). El compuesto (15) reacciona con el carbonato sustituido con haluro en presencia de una base y de yoduro de sodio para formar el compuesto (16). El compuesto (16) se acopla a continuación con un análogo de GABA en condiciones básicas para proporcionar el compuesto final de fórmula (17).

Esquema 7

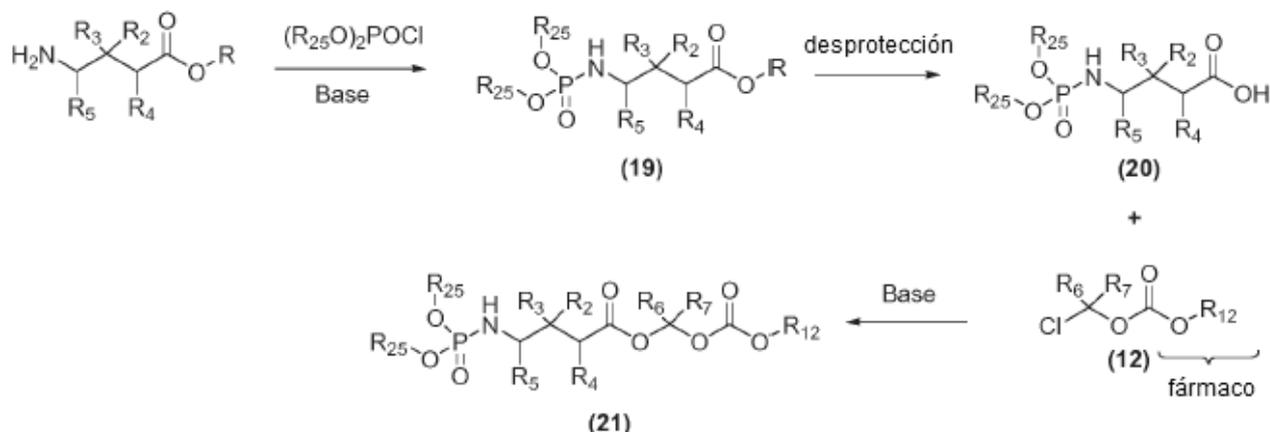


10 La síntesis del conjugado GABA-fármaco de fórmula (18) se ilustra en el Esquema 7. Un cloroformiato activado (u otro carbamato o carbonato activo) procedente de un fármaco se hace reaccionar con acetato de α -hidroxi alquilo en condiciones básicas, seguido de eliminación del éster para proporcionar el compuesto (15). El éster en el compuesto (15) se acopla a continuación con un análogo de GABA para dar el compuesto final de fórmula (18).

15 En otro caso, la presente invención proporciona un conjugado GABA-fármaco en el que el primer resto del conjugado p. ej., un análogo de GABA está unido mediante el carboxilo, es decir, el grupo de ácido carboxílico, del primer resto al segundo resto, p. ej. un fármaco y el amino, es decir el extremo N-terminal del primer resto está unido a un grupo de protección. Dicha estructura del conjugado evita o reduce la formación de lactama, lo que puede contribuir al aumento de efectos secundarios y toxicidad.

20 El grupo de protección comprende un aminoácido, una imina, un carbamato, una N-ditiasuccinimida, un mono- o di-alquil fosforamidato o un aciloxicarbamato.

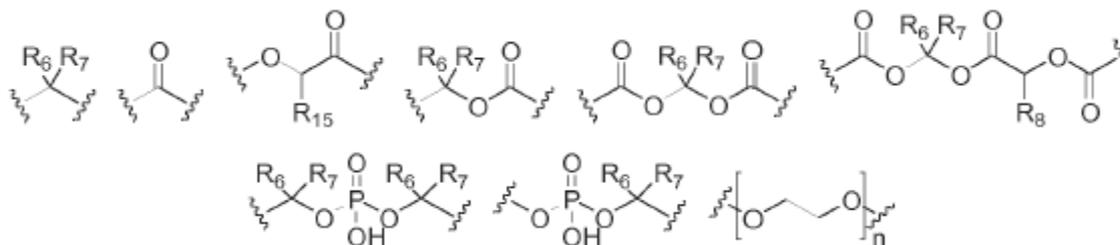
Esquema 8



La síntesis de un conjugado GABA-fármaco mediante el grupo carboxilo de fórmula (21) se ilustra en el esquema 8. El análogo de GABA de partida se hace reaccionar en primer lugar con cloruro de dialquil fosfato en presencia de una base. Después de la desprotección de éster (19), se hace reaccionar a continuación el ácido carboxílico libre (20) con cloruro en condiciones básicas para dar el conjugado de fármaco final con el grupo amino protegido para evitar la formación de lactama.

Enlazadores

En la presente invención, el primer resto se une por enlace covalente al segundo resto. En algunas realizaciones, los dos restos están unidos mediante un enlazador. Los enlazadores que se pueden utilizar en esta invención comprenden pero no se limitan a los siguientes:



El enlace fisiológicamente lábil puede ser cualquier enlace adecuado que sea lábil en condiciones fisiológicas que se aproximen a las que se encuentran en los fluidos fisiológicos, tales como el plasma sanguíneo. El enlace puede ser un enlace directo (por ejemplo, un enlace de amida, éster, carbonato, carbamato, aciloxicarbamato, sulfonato o sulfamato) o puede ser un grupo enlazador (por ejemplo, un dialcohol C₁-C₁₂, un ácido hidroxilalcanoico C₁-C₁₂, una hidroxialquilamina C₁-C₁₂, un diácido C₁-C₁₂, un aminoácido C₁-C₁₂, o una diamina C₁-C₁₂). Enlaces especialmente preferidos son los enlaces directos de amida, éster, carbonato, carbamato y sulfamato, y los enlaces mediante ácido succínico, ácido salicílico, ácido diglicólico, oxácidos, oxametileno y sus haluros. Los enlaces son lábiles en condiciones fisiológicas, lo que generalmente significa pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. La labilidad de los enlaces depende del tipo particular de enlace, el pH exacto y la fuerza iónica del fluido fisiológico, y de la presencia o ausencia de enzimas que tienden a catalizar reacciones de hidrólisis *in vivo*. En general, la labilidad del enlace *in vivo* se mide con relación a la estabilidad del enlace cuando el compuesto no se ha disuelto en un fluido fisiológico. Así, mientras que algunos compuestos descritos en la presente memoria, pueden ser relativamente estables en algunos fluidos fisiológicos, no obstante, son relativamente vulnerables a la hidrólisis *in vivo* (o *in vitro*, cuando se disuelven en fluidos fisiológicos, tanto si se producen de forma natural o simulada) en comparación con cuando son puros o están disueltos en fluidos no fisiológicos (p. ej., disolventes no acuosos tales como acetona). Por lo tanto, los enlaces lábiles son tales que, cuando el fármaco se disuelve en una solución acuosa, especialmente en un fluido fisiológico tal como plasma sanguíneo, la reacción conduce a los productos de hidrólisis.

Aunque diácidos, dialcoholes, aminoácidos y similares se han descrito anteriormente como enlazadores adecuados, otros enlazadores están comprendidos dentro de la presente invención. Por ejemplo, mientras que el producto de hidrólisis de un compuesto según la presente invención puede comprender un diácido, el reactivo real utilizado para hacer que el enlace pueda ser, por ejemplo, un haluro de diacilo, tal como cloruro de succinilo, o un anhídrido, tal como anhídrido succínico o anhídrido diglicólico. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse como reactivos otros derivados posibles de ácido, alcohol, amino, sulfato y sulfamilo para construir el enlace correspondiente.

IV. Composición farmacéutica de la invención

Además en la presente memoria se describen formulaciones, vías de administración de dosis eficaces para las composiciones farmacéuticas que comprenden un conjugado covalente GABA-fármaco o una combinación de los conjugados con otros agentes de la presente invención.

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas que comprenden las adecuadas para administración oral (incluidas la bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, parche transdérmico, pulmonar, vaginal, supositorio o parenteral (incluidas intramuscular, intrarterial, intratecal, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por aerosol, inhalación o insuflado. Información general sobre los sistemas de administración de fármacos puede hallarse en Ansel *et al.*,
10 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999).

- En varias realizaciones, la composición farmacéutica comprende vehículos y excipientes (incluidos, pero no limitados a, tampones, hidratos de carbono, manitol, proteínas, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o conservantes), agua, aceites, incluidos pero no limitados a los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite
15 de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, soluciones salinas, acuosa de dextrosa y soluciones de glicerol, agentes aromatizantes, agentes colorantes, decapantes y otros aditivos aceptables, adyuvantes, o aglutinantes, otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes amortiguadores del pH, agentes ajustadores de tonicidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes y similares. Ejemplos de excipientes comprenden, pero no
20 se limitan a, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica está sustancialmente exenta de conservantes. En otras realizaciones, la preparación farmacéutica puede contener al menos un conservante. La metodología general en formulaciones farmacéuticas se encuentra en Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)). Se reconocerá que, aunque para
25 administrar las composiciones de esta invención puede emplearse cualquier vehículo adecuado conocido por cualquier experto en la técnica, el tipo de vehículo variará dependiendo del modo de administración.

- Los compuestos también pueden encapsularse dentro de liposomas empleando tecnología bien conocida. También pueden emplearse microesferas biodegradables como vehículos para las composiciones farmacéuticas de esta
30 invención. Las microesferas biodegradables adecuadas se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos. n° 4.897.268; n° 5.075.109; n° 5.928.647; n° 5.811.128; n° 5.820.883; n° 5.853.763; n° 5.814.344 y n° 5.942.252.

- El compuesto puede administrarse en liposomas o microesferas (o micropartículas). Los métodos para preparar liposomas y microesferas para administración a un paciente son bien conocidos por los expertos en la técnica. La
35 patente de Estados Unidos. n° 4.789.734, cuyos contenidos se incorporan por la presente por referencia, describe métodos para encapsular materiales biológicos en liposomas. Esencialmente, el material se disuelve en una solución acuosa, se añaden los fosfolípidos y lípidos apropiados, junto con tensioactivos si se necesita, y el material se dializa o se somete a ultrasonidos, según sea necesario. G. Gregoriadis, capítulo 14, "Liposomes", *Drug Carriers in Biology and Medicine*, pág. 2. sup. 87-341 (Academic Press, 1979) proporciona una reseña de los métodos conocidos.

- 40 Las microesferas formadas por polímeros o proteínas son bien conocidas para los expertos en la técnica, y se pueden adaptar para el paso a través del aparato digestivo directamente al torrente sanguíneo. Alternativamente, el compuesto puede incorporarse y las microesferas, o compuesto de microesferas, implantarse para la liberación lenta durante un período que varía de días a meses. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos. n° 4.906.474, n° 4.925.673 y n° 3.625.214, y Jein, *TIPS* 19: 155-157 (1998), cuyos contenidos se incorporan a la presente por
45 referencia.

La concentración de fármaco puede ajustarse, el pH de la solución tamponarse y la isotonicidad ajustarse para ser compatible con la inyección intravenosa, como es bien conocido en la técnica.

- Los compuestos de la invención pueden formularse como una solución o suspensión estéril, en vehículos adecuados, bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse por técnicas de
50 esterilización convencionales bien conocidas, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso tal como están, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una solución estéril antes de la administración. Las formulaciones adecuadas y los vehículos adicionales se describen en Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (20ª ed., Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore MD), cuyas enseñanzas están incorporadas por referencia en su totalidad en la presente memoria.

- 55 Los agentes o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden proporcionarse solos o en combinación con uno u otros agentes más o con una u otras formas más. Por ejemplo, una formulación puede comprender uno o más agentes en proporciones concretas, dependiendo de las potencias relativas de cada agente y la indicación deseada. Por ejemplo, en composiciones para dirigir dos dianas diferentes en el anfitrión, y donde las potencias son similares, puede utilizarse aproximadamente una relación 1:1 de agentes. Las dos formas pueden formularse juntas, en la
60 misma dosis unitaria, p. ej., en una crema, supositorio, comprimido, cápsula, pulverización de aerosol, o paquete de polvo para disolver en una bebida; o cada forma puede formularse en una unidad separada, p. ej., dos cremas, dos

supositorios, dos comprimidos, dos cápsulas, un comprimido y un líquido para disolver el comprimido, dos pulverizadores de aerosol, o un paquete de polvo y un líquido para disolver el polvo, etc.

Las sales típicas farmacéuticamente aceptables son las de los iones inorgánicos, tales como, por ejemplo, de iones sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Dichas sales comprenden sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, si el/los agente(s) contiene(n) un grupo carboxi u otro grupo ácido, se puede(n) convertir en una sal de adición farmacéuticamente aceptable con bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de bases adecuadas comprenden, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares.

Un éster o amida farmacéuticamente aceptable comprende, pero no se limita a, etilo, metilo, isobutilo, etilenglicol y similares. Las amidas típicas comprenden, pero no se limitan a, amidas no sustituidas, alquilamidas, dialquilamidas y similares.

Si es necesario o deseable, el conjugado y/o las combinaciones de conjugados pueden administrarse con otros agentes. La elección de los agentes que se pueden administrar con el conjugado y/o las combinaciones de conjugados de la presente invención puede depender, al menos en parte, de la enfermedad que se está tratando. Agentes de uso particular en las formulaciones descritas en la presente memoria comprenden, pero no se limitan a, por ejemplo, cualquier agente que tiene un efecto terapéutico para el dolor, incluidos, pero no limitados a, por ejemplo, los fármacos utilizados para tratar enfermedades inflamatorias, depresión, esquizofrenia, insomnio y ansiedad.

El/los agente(s) (o una de sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar de por sí o en forma de una composición farmacéutica en donde el/los agente(s) activo(s) está(n) en una mezcla o mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéutica, como la usada en la presente memoria, puede ser cualquier composición preparada para la administración a un paciente. Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente memoria pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes, diluyentes y/o agentes auxiliares, p. ej., que facilitan el tratamiento de los agentes activos en preparados que pueden administrarse. La formulación apropiada puede depender al menos en parte de la vía de administración elegida. El/los agente(s) útil(es) en la presente invención, o una de sus sales, ésteres, o amidas farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse a un paciente usando una serie de rutas o modos de administración, incluidas, pero no limitadas a las aplicaciones oral, bucal, tópica, rectal, transdérmica, a través de mucosas, subcutánea, intravenosa e intramuscular, así como por inhalación.

Las composiciones preferidas de la invención se formulan para administración oral, especialmente para administración de liberación lenta oral. Para administración oral, el conjugado GABA-fármaco puede formularse fácilmente combinando el conjugado GABA-fármaco activo con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que el conjugado GABA-fármaco de la invención se formule en forma de comprimidos, incluidos pero no limitados a comprimidos masticables, píldoras, grageas, cápsulas, pastillas para chupar, caramelos duros, líquidos, geles, jarabes, lechadas, polvos, suspensiones, elixires, obleas y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Dichas formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables incluidos, pero no limitados a, diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos atóxicos. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, disolventes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregadores de comprimidos, o un material encapsulador. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente desde aproximadamente uno (1) a aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados comprenden, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. En general, los agentes de la invención se incluirán a concentraciones que oscilan desde aproximadamente 0,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, o aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80% o aproximadamente 90% en peso de la composición total de formas farmacéuticas orales, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis individual deseada. Además, en una forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden recubrirse para retardar la disgregación y absorción en el aparato digestivo, proporcionando de ese modo una acción mantenida durante un período prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo son también adecuadas para compuestos y composiciones de la invención administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en lugar de los perfiles en pico de formulaciones de liberación inmediata. También puede utilizarse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol.

Las suspensiones acuosas para uso oral pueden contener conjugado(s) de esta invención con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa), un agente humectante (p. ej., lecitina, lisolectina y/o un alcohol graso de cadena larga), así como agentes colorantes, conservantes, agentes aromatizantes y similares. Los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados comprenden, pero no se limitan a

5 agua, solución salina, alquilenglicoles {p. ej., propilenglicol}, polialquilenglicoles (p. ej., polietilenglicol) aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (p. ej., acetato, citrato, ascorbato entre aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM), etc. Además, pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

En algunos casos, pueden ser necesarios aceites o disolventes no acuosos para llevar a los agentes en solución, debido a, por ejemplo, la presencia de grandes restos lipófilos. Alternativamente, pueden utilizarse emulsiones, suspensiones, u otras preparadas, por ejemplo, preparados liposómicos. Con respecto a los preparados liposómicos, se pueden utilizar cualquiera de los métodos conocidos para la preparación de liposomas para el tratamiento de una enfermedad. Véase, por ejemplo, Bangham *et al.*, *J. Mol. Biol.* 23: 238-252 (1965) y Szoka *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 75: 4194-4198 (1978), incorporado en la presente memoria por referencia. Los ligandos

10 también pueden estar unidos a los liposomas para dirigir estas composiciones a puntos particulares de acción. Los conjugados GABA-fármaco de esta invención también pueden estar integrados en productos alimenticios, p. ej., el queso para untar, mantequilla, aderezos para ensaladas o helados para facilitar la disolución, la administración y/o el cumplimiento de determinadas poblaciones de pacientes.

Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener como un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluidos pero no limitados a la lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; elementos aromatizantes, preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o

20 polividona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polividona reticulada, agar-agar, o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato de sodio. Los conjugados GABA-fármaco también pueden formularse como un preparado de liberación lenta.

Pueden proporcionarse núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Con este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polividona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de conjugados GABA-fármaco activos.

30

Los preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral comprenden cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos pueden disolverse o ponerse en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para su administración.

35

Otras formas adecuadas para administración oral comprenden preparados en forma líquida incluidos pero no limitados a emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparados en forma sólida que están destinados a convertirse poco antes del uso en preparados en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Los rellenos o los vehículos adecuados con los que las composiciones pueden administrarse comprenden, pero no se limitan a agar-agar, alcohol, grasas, lactosa, almidón, derivados de celulosa, polisacáridos, polividona, sílice, solución salina estéril y similares, o una de sus mezclas utilizados en cantidades adecuadas. Los preparados en forma sólida comprenden soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes disolventes y similares.

40

45

50

Un jarabe o suspensión puede prepararse añadiendo el compuesto activo a una solución acuosa concentrada de un azúcar, p. ej., sacarosa, a la que también puede añadirse algunos ingredientes accesorios. Dichos ingredientes accesorios pueden incluir aromatizantes, un agente para retardar la cristalización del azúcar o un agente para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, p. ej., como un alcohol polihídrico, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

55

Al formular los compuestos de la invención para administración oral, puede ser deseable utilizar formulaciones de retención gástrica para mejorar la absorción desde el aparato digestivo (AD). Una formulación que es retenida en el estómago durante varias horas puede liberar lentamente compuestos descritos en la presente memoria y proporcionar una liberación mantenida que puede ser preferible en algunas realizaciones de la invención. La

60

descripción de dichas formulaciones de retención gástrica se encuentran en Klausner, E. A.; Lavy, E.; Barta, M.; Cserepes, E.; Friedman, M.; Hoffman, A. 2003 "Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa in humans." *Pharm. Res.* 20, 1466-73, Hoffman, A.; Stepensky, D.; Lavy, E.; Eyal, S. Klausner, E.; Friedman, M. 2004 "Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms" *Int. J. Pharm.* 11, 141-53, Streubel, A.; Siepmann, J.; Bodmeier, R.; 2006 "Gastroretentive drug delivery systems" *Expert Opin. Drug Deliver.* 3, 217-3, y Chavanpatil, M. D.; Jain, P.; Chaudhari, S.; Shear, R.; Vavia, P.R. "Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin" *Int. J. Pharm.* epub de 24 de marzo 2006 Pueden utilizarse técnicas extensibles, flotantes y bioadhesivas para maximizar la absorción de los compuestos de la invención.

10 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse para administración parenteral (p. ej., por inyección, por ejemplo inyección a emboladas o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis individuales en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso.

15 Para las formulaciones inyectables, el vehículo puede ser elegido de entre los conocidos en la técnica para ser adecuado, incluidas soluciones acuosas o suspensiones de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. La formulación también puede comprender composiciones de polímeros que son biocompatibles, biodegradables, tales como ácido poli(láctico-co-glicólico). Estos materiales pueden prepararse en micro o nanoesferas, cargadas con fármaco y además recubiertos o modificados para proporcionar superior rendimiento de liberación lenta. Vehículos adecuados para inyección periocular o intraocular comprenden, por ejemplo, suspensiones de agente terapéutico en agua de calidad inyectable, liposomas y vehículos adecuados para sustancias lipófilas. Otros vehículos para inyección periocular o intraocular son bien conocidos en la técnica.

En un caso preferido, la composición se formula según procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Normalmente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente disolvente y un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el punto de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado exento de agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, se puede dispensar con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición se administra por inyección, una ampolla de agua estéril para inyectables o solución salina se puede proporcionar de modo que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

35 Cuando la administración es por inyección, el compuesto activo se puede formular en soluciones acuosas, específicamente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el compuesto activo puede estar en forma de polvo para redisolución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica no comprende un adyuvante o ninguna otra sustancia añadida para mejorar la respuesta inmunitaria estimulada por el conjugado GABA-fármaco. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sustancia que inhibe una respuesta inmunitaria al conjugado GABA-fármaco. Los métodos de formulación son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Co., Easton P.

45 Además de las formulaciones descritas previamente, los agentes también pueden formularse como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o administración transcutánea (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular), inyección intramuscular o por el uso de un parche transdérmico. Así, por ejemplo, los conjugados GABA-fármaco pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más conjugados GABA-fármaco de la presente invención ejercen efectos locales y regionales cuando se administran por vía tópica o se inyectan en puntos concretos de dolor o cerca de ellos. La aplicación tópica directa, p. ej., de un líquido viscoso, solución, suspensión, soluciones a base de sulfóxido de dimetilo (DMSO), formulaciones liposómicas, gel, jalea, crema, loción, pomada, supositorio, espuma o de pulverización de aerosol, puede utilizarse para administración local, para producir, por ejemplo, efectos locales y/o regionales. Los vehículos farmacéuticamente adecuados para dichas formulaciones comprenden, por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, poliglicoles (p. ej., glicerol o polietilenglicol), ésteres de ácidos grasos, aceites, grasas, siliconas, y similares. Dichos preparados también pueden incluir conservantes (p. ej., ésteres del ácido p-hidroxibenzoico) y/o antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico y tocoferol).

60 Véase también Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983. En algunos casos, se utilizan formulaciones locales/tópicas que comprenden un inhibidor enzimático para tratar infecciones víricas de la epidermis o las mucosas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden contener un vehículo cosmética o dermatológicamente aceptable. Dichos vehículos son compatibles con la piel, las uñas, las membranas de las mucosas, los tejidos y/o el cabello, y pueden incluir cualquier vehículo cosmético o dermatológico utilizado convencionalmente que reúna estos requisitos. Cualquier experto en la técnica puede seleccionar fácilmente dichos vehículos. En la formulación de pomadas para la piel, un agente o combinación de agentes de la presente invención puede formularse en una base de hidrocarburos oleaginosos, una base de absorción anhidra, una base de absorción de agua-en-aceite, una base extraíble en agua de aceite en agua y/o una base soluble en agua. Ejemplos de dichos vehículos y excipientes comprenden, pero no se limitan a, humectantes (p. ej., urea), glicoles (p. ej., propilenglicol), alcoholes (p. ej., etanol), ácidos grasos (p. ej., ácido oleico), tensioactivos (p. ej., miristato de isopropilo y lauril sulfato sódico), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (p. ej., mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanos, agua, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como los polietilenglicoles.

Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de EE. UU. nº 5.023.252, nº 4.992.445 y nº 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Los lubricantes que pueden utilizarse para formar composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención comprenden, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar-agar o una de sus mezclas. Los lubricantes adicionales comprenden, por ejemplo, un gel de sílice Syloid, un aerosol coagulado de sílice sintética o una de sus mezclas. Puede añadirse opcionalmente un lubricante, en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en cualquier forma adecuada para aplicación tópica, incluidas pero no limitadas a soluciones acuosas, alcohólicas acuosas u oleosas, dispersiones en loción o suero, geles acuosos, anhidros u oleosos, emulsiones obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W o aceite en agua) o, a la inversa, (W/O o agua en aceite), microemulsiones o alternativamente microcápsulas, micropartículas o dispersiones de vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones pueden prepararse según métodos convencionales. Aparte de los agentes de la invención, las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones según la invención son las utilizadas convencionalmente en la técnica. Estas composiciones, en particular, constituyen cremas de protección, tratamiento o cuidado, leches, lociones, geles o espumas para la cara, para las manos, para el cuerpo y/o para las membranas de las mucosas, o para la limpieza de la piel. Las composiciones también pueden consistir en preparados sólidos que constituyen jabones o barras de limpieza.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden contener también adyuvantes comunes para los campos cosmético y dermatológico, tales como agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, agentes activos hidrófilos o lipófilos, agentes conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, filtros solares, desodorantes y colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las convencionalmente utilizadas en los campos considerados y, por ejemplo, van desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% del peso total de la composición. Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas.

En algunos casos, el dolor relacionado con los ojos puede tratarse eficazmente con soluciones, suspensiones, pomadas o inserciones oftálmicas que comprenden un agente o combinación de agentes de la presente invención. Los colirios pueden prepararse disolviendo el principio activo en una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución tamponante, etc., o mediante la combinación de composiciones en polvo que se disuelven antes de su uso. Pueden elegirse otros vehículos, como se conoce en la técnica, incluidos pero no limitados a: solución salina de equilibrio, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos, como alcohol polivinílico y polividona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina blanca, grasas animales tales como la lanolina, polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete y polisacáridos tales como dextranos, y glucosaminoglucanos tales como hialuronato sódico. Si se desea, pueden añadirse aditivos utilizados normalmente en los colirios. Dichos aditivos comprenden, pero no se limitan a agentes isotónicos (p. ej., cloruro de sodio, etc.), agentes tamponantes (p. ej., ácido bórico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, etc.), conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (p. ej., sacáridos tales como lactosa, manitol, maltosa, etc.; p. ej., ácido hialurónico o su sal, tal como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio, etc.; p. ej., mucopolisacárido tal como sulfato de condroitina, etc.; p. ej., poliácrito de sodio, polímero de carboxivinilo, poliácrito reticulado, alcohol polivinílico, polividona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica).

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes comprenden, pero no se limitan a polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic F68, F-84 y P-103, ciclodextrina, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos codisolventes pueden emplearse a un nivel desde aproximadamente 0,01% hasta 2% en peso.

- 5 Las composiciones descritas en la presente memoria pueden envasarse en forma de multidosis. Los conservantes pueden ser preferidos para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados comprenden, pero no se limitan a: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. En la técnica anterior los productos oftálmicos, tales como conservantes, pueden emplearse a una concentración desde 0,004% a 0,02%. En las composiciones de la presente solicitud el conservante, preferiblemente cloruro de benzalconio, puede emplearse a una concentración desde 0,001% a menos del 0,01%, p. ej. desde 0,001% a 0,008%, preferiblemente aproximadamente 0,005% en peso. Se ha constatado que una concentración de cloruro de benzalconio de 0,005% puede ser suficiente para preservar las composiciones de la presente invención del ataque microbiano.

- 15 En algunos casos, el dolor relacionado con el oído puede ser tratado eficazmente con soluciones, suspensiones, pomadas o inserciones óticas que comprenden un conjugado GABA-fármaco o combinación de conjugados GABA-fármacos de la presente invención.

En algunos casos, los conjugados GABA-fármaco de la presente invención se administran en forma soluble en lugar de de suspensión, lo que permite una absorción más rápida y cuantitativa de los puntos de acción. En general, las formulaciones tales como jaleas, cremas, lociones, supositorios y pomadas pueden proporcionar una zona con una mayor exposición prolongada a los agentes de la presente invención, mientras que las formulaciones en solución, p. ej., pulverizadores, proporcionan exposición más inmediata, a corto plazo.

En algunos casos relacionadas con la aplicación tópica/local, las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más potenciadores de la penetración. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel que aumentan la penetración o ayudan a la administración de conjugados GABA-fármaco o combinaciones de conjugados GABA-fármaco de la invención a través de una barrera de permeabilidad, p. ej., la piel. Muchos de estos compuestos potenciadores de penetración son conocidos en la técnica de la formulación tópica, y comprenden, p. ej., agua, alcoholes (p. ej., terpenos como metanol, etanol, 2-propanol), sulfóxidos (p. ej., sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de decilmetilo, sulfóxido de tetradecilmetilo), pirrolidonas (p. ej., 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxi-etil)pirrolidona), laurocapram, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, alcohol tetrahidrofurfurílico, L- α -aminoácidos, tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos (p. ej., miristato de isopropilo y lauril sulfato sódico), ácidos grasos (p. ej., ácido oleico), alcoholes grasos, aminas, amidas, amidas del ácido clofíbrico, hexametileno-lauramida, enzimas proteolíticas, α -bisabolol, δ -limoneno, urea y N,N-dietil-m-toluamida, y similares. Ejemplos adicionales comprenden, pero no se limitan a humectantes (p. ej., urea), glicoles (p. ej., propilenglicol y polietilenglicol), monolaurato de glicerol, alcanos, alcanoles, ORGELASA, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y/u otros polímeros. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas incluirán uno o más de dichos potenciadores de penetración.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas para aplicación local/tópica pueden incluir uno o más conservantes antimicrobianos tales como compuestos de amonio cuaternario, mercuriales orgánicos, p-hidroxibenzoatos, alcoholes aromáticos, clorobutanol y similares.

El dolor gastrointestinal puede tratarse eficazmente con soluciones, suspensiones, pomadas, enemas y/o supositorios administrados por vía oral o rectal que comprenden un conjugado GABA-fármaco o una combinación de conjugados GABA-fármaco de la presente invención.

45 El dolor relacionado con el sistema respiratorio puede ser tratado eficazmente con las soluciones en aerosol, suspensiones o polvos secos que comprenden un conjugado GABA-fármaco o una combinación de conjugados GABA-fármaco de la presente invención. El aerosol puede administrarse a través del sistema respiratorio o las fosas nasales. Por ejemplo, un experto en la técnica reconocerá que una composición de la presente invención puede ponerse en suspensión o disolverse en un vehículo apropiado, p. ej., un gas propulsor farmacéuticamente aceptable, y administrarse directamente a los pulmones utilizando un atomizador o inhalador nasal. Por ejemplo, una formulación de aerosol que comprende un inhibidor enzimático puede disolverse, ponerse en suspensión o emulsionarse en un gas propulsor o una mezcla de disolvente y gas propulsor, p. ej., para la administración como pulverizador o inhalador nasal. Las formulaciones en aerosol pueden contener cualquier gas propulsor a presión aceptable, tal como un gas propulsor cosmética, dermatológica o farmacéuticamente aceptable, como se usa convencionalmente en la técnica.

Una formulación en aerosol para administración nasal es generalmente una solución acuosa diseñada para ser administrada a los conductos nasales en gotas o pulverizaciones. Las soluciones nasales pueden ser similares a las secreciones nasales en las que son generalmente isotónicas y están ligeramente tamponadas para mantener un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, aunque pueden utilizarse, además, valores de pH fuera de este intervalo. Pueden incluirse también en la formulación agentes antimicrobianos o conservantes.

Puede diseñarse una formulación en aerosol para inhalaciones e inhaladores de modo que el agente o combinación

de agentes de la presente invención se transporta al árbol respiratorio del paciente cuando se administra por vía nasal o respiratoria oral. Las soluciones para inhalación pueden administrarse, por ejemplo, mediante un nebulizador. Las inhalaciones o insuflados, que comprenden fármacos en polvo o líquidos finamente divididos, pueden administrarse al sistema respiratorio en forma de aerosol farmacéutico de una solución o suspensión del agente o combinación de agentes en un gas propulsor, p. ej., para ayudar a la salida. Los gases propulsores pueden ser gases licuados, incluidos halocarbonos, por ejemplo, fluorocarbonos tales como hidrocarburos fluoroclorados, hidrocloreofluorocarbonos e hidrocloreocarbonos, así como hidrocarburos y éteres de hidrocarburos.

Los gases propulsores halocarbonados útiles en la presente invención comprenden gases propulsores de fluorocarbono en los que todos los hidrógenos se sustituyen por flúor, gases propulsores de clorofluorocarbono en los que todos los hidrógenos se sustituyen por cloro y al menos un flúor, gases propulsores de fluorocarbono que contienen hidrógeno, y gases propulsores de clorofluorocarbono que contienen hidrógeno. Los gases propulsores halocarbonados se describen en Johnson, patente de EE. UU. n° 5.376.359, expedida el 27 de diciembre, 1994; Byron *et al.*, patente de EE. UU. n° 5.190.029, expedida 2 de marzo, 1993; y Purewal *et al.*, patente de EE. UU. n° 5.776.434, emitida el 7 de julio, 1998. Los gases propulsores de hidrocarburos útiles en la invención comprenden, pero no se limitan a, por ejemplo, propano, isobutano, n-butano, pentano, isopentano y neopentano. También se puede utilizar como propulsor una mezcla de hidrocarburos. Los gases propulsores de éter comprenden, por ejemplo, éter dimetilico, así como los éteres. Una formulación de aerosol de la invención también puede comprender más de un propulsor. Por ejemplo, la formulación de aerosol puede comprender más de un propulsor de la misma clase, tales como dos o más fluorocarbonos; o más de uno, más de dos, más de tres gases propulsores de diferentes clases, tales como un fluorohidrocarburo y un hidrocarburo. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden dispensar con un gas comprimido, p. ej., un gas inerte tal como dióxido de carbono, óxido nitroso o nitrógeno.

Las formulaciones de aerosol también pueden incluir otros componentes, por ejemplo, etanol, isopropanol, propilenglicol, así como tensioactivos u otros componentes, tales como aceites y detergentes. Estos componentes pueden servir para estabilizar la formulación y/o lubricar componentes de la válvula.

La formulación de aerosol puede envasarse a presión y puede formularse como un aerosol usando soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos y preparados semisólidos. Por ejemplo, una formulación en solución de aerosol puede comprender una solución de un conjugado GABA-fármaco de la invención tal como un inhibidor enzimático en (sustancialmente) gas propulsor puro o como una mezcla de gas propulsor y disolvente. El disolvente puede utilizarse para disolver el agente y/o retardar la evaporación del gas propulsor. Los disolventes útiles en la invención comprenden, por ejemplo, agua, etanol y glicoles. Puede utilizarse cualquier combinación de disolventes adecuados, opcionalmente combinada con conservantes, antioxidantes y/u otros componentes de aerosol.

Una formulación de aerosol también puede ser una dispersión o suspensión. Una formulación de aerosol en suspensión puede comprender una suspensión de un agente o combinación de agentes de la presente invención, p. ej., un inhibidor enzimático y un agente dispersante. Los agentes dispersantes útiles en la invención comprenden, por ejemplo, trioleato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz. Una formulación de aerosol en suspensión también puede comprender, pero no se limita a lubricantes, conservantes, antioxidantes y/o otros componentes de aerosol.

Una formulación de aerosol de manera similar puede formularse como una emulsión. Una formulación de aerosol en emulsión puede comprender, por ejemplo, un alcohol tal como etanol, un tensioactivo, agua y un gas propulsor, así como un agente o combinación de agentes de la invención, p. ej., un inhibidor enzimático. El tensioactivo usado puede ser no iónico, aniónico o catiónico. Un ejemplo de una formulación de aerosol en emulsión comprende, por ejemplo, etanol, agente tensioactivo, agua y gas propulsor. Otro ejemplo de una formulación de aerosol emulsión comprende, por ejemplo, aceite vegetal, monoestearato de glicerilo y propano.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse para administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de triglicéridos, glicéridos de ácidos grasos, Witepsol S55 (marca registrada de Dynamite Nobel Chemical, Alemania), o manteca de cacao se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse para administración vaginal. Óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del principio activo dichos vehículos son conocidos en la técnica como apropiados.

Está previsto además, que los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar unidos de manera liberable a polímeros biocompatibles para su uso en formulaciones de liberación lenta en, o unidos a inserciones para administración tópica, intraocular, periocular o general. La liberación controlada de un polímero biocompatible puede utilizarse con un polímero soluble en agua para formar también una formulación instilable. La liberación controlada de un polímero biocompatible, tal como, por ejemplo, microesferas o nanoesferas de PLGA, puede utilizarse en una formulación adecuada para implantación intraocular o inyección para administración de liberación lenta también. Puede utilizarse cualquier polímero biodegradable y biocompatible adecuado.

Cuando un conjugado GABA-fármaco de la invención es ácido, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente como ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales

farmacéuticamente aceptables conservan sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse por reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros próticos que la correspondiente forma de ácido libre.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un conjugado GABA-fármaco de la invención pueden fabricarse mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, oclusión o liofilización.

V. Método de tratamiento

- 10 En la presente memoria se describen métodos de tratamiento profilácticos y terapéuticos mediante administración a un paciente en necesidad de los mismos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención. En algunos casos, el compuesto de la invención comprende un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente por un extremo amino al segundo resto, en donde el primer resto es ácido γ -aminobutírico (GABA) o un análogo o derivado de GABA. En otros casos, el compuesto de la invención utilizado para tratamiento profiláctico y/o terapéutico de un trastorno comprende un primer resto y un segundo resto, estando el primer resto unido por enlace covalente por un extremo carboxilo terminal al segundo resto, y un terminal amino de la primer resto está unido a un grupo de protección, en donde el primer resto es ácido γ -aminobutírico (GABA) o un análogo o derivado de GABA.

- 15 Un paciente adecuado puede ser, p. ej., un ser humano, un primate no humano (incluido pero no limitado a, un gorila, chimpancé, orangután o un mono), un roedor (incluidas pero no limitado a, un ratón, rata, conejillo de indias, o jerbo), un perro, un gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, conejo o cabra. El paciente es preferiblemente un mamífero, y 20 más preferiblemente un ser humano.

- En algunos casos, un conjugado GABA-fármaco y/o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, para tratar un trastorno neurológico, epilepsia, o dolor, incluidos pero no limitados a dolor mediado por el sistema nervioso central, dolor mediado por el sistema nervioso periférico, dolor relacionado con lesiones del tejido estructural o blando, dolor relacionado con enfermedad 25 progresiva (es decir, oncología) y un estado de dolor neuropático, todos los cuales comprenden estados de dolor agudo (es decir, lesión aguda aguda o traumatismo, pre y posquirúrgica, cefalea tal como una migraña), crónico (es decir, enfermedades con dolor neuropático tales como la neuropatía diabética periférica y neuralgia posherpética) e inflamatorio (es decir, osteoartritis o artritis reumatoide, secuelas a lesión aguda o traumatismo), depresión, ansiedad, psicosis, ataques de desfallecimiento, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, 30 pánico, insomnio, trastornos gastrointestinales, trastornos adictivos (p. ej., etanol, cocaína), síndrome de piernas inquietas.

- En otros casos, los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria se administran a un animal, preferiblemente un ser humano, como una medida preventiva/profiláctica contra diversos trastornos, incluida la predisposición para un trastorno neurológico, epilepsia, dolor incluido pero no limitado a dolor 35 mediado por el sistema nervioso central, dolor mediado por el sistema nervioso periférico, dolor relacionado con lesiones del tejido estructural o blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva (es decir, oncología) y estados de dolor neuropático, todos los cuales incluirían estados de dolor agudo (es decir, lesión aguda aguda o traumatismo, pre y posquirúrgica, cefalea tal como una migraña), crónico (es decir, enfermedades con dolor neuropático tales como la neuropatía diabética periférica y neuralgia posherpética) e inflamatorio (es decir, 40 osteoartritis o artritis reumatoide, secuelas a lesión aguda o traumatismo), depresión, ansiedad, psicosis, ataques de desfallecimiento, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, el pánico, insomnio, trastornos gastrointestinales, trastornos adictivos (p. ej., etanol, cocaína), y síndrome de piernas inquietas.

- En casos adicionales, los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria se usan para la prevención de un trastorno y al mismo tiempo para el tratamiento de otro trastorno mencionado 45 anteriormente, por ejemplo, un conjugado GABA-fármaco puede utilizarse para la prevención de la psicosis o la adicción y el tratamiento del dolor.

- La idoneidad de los conjugados GABA-fármaco y/o de las composiciones descritas en la presente memoria en el tratamiento y/o prevención de un trastorno neurológico, la epilepsia y el dolor comprende, pero no se limita al, dolor 50 mediado por el sistema nervioso central, dolor mediado por el sistema nervioso periférico, dolor relacionado con lesiones del tejido estructural o blando, dolor relacionado con enfermedad progresiva (es decir, oncología) y estados de dolor neuropático, todos los cuales comprenden estados de dolor agudo (es decir, lesión aguda aguda o traumatismo, pre y posquirúrgica, cefalea tal como una migraña), crónico (es decir, enfermedades con dolor neuropático tales como la neuropatía diabética periférica y la neuralgia posherpética) e inflamatorio (es decir, osteoartritis o artritis reumatoide, secuelas a lesión aguda o traumatismo). Los regímenes de tratamiento terapéutico 55 y profiláctico para las enfermedades anteriormente mencionadas, incluidas, pero no limitada a la depresión, ansiedad, psicosis, ataques de desfallecimiento, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, insomnio, trastornos gastrointestinales, trastornos adictivos (p. ej., etanol, cocaína), y síndrome de las piernas inquietas pueden determinarse mediante métodos descritos en la técnica (Satzinger *et al.* patente de Estados Unidos n° 4,04,175; Silverman *et al.*, patente de Estados Unidos n° 5.563.175; n° 6.028.214; n° 6.117.906; 60 la publicación internacional n° WO92/09560; n° 93/23383; Horwell *et al.*, patente de Estados Unidos n° 6.020.370; publicación internacional n° WO97/29101, n° 97/33858; n° 97/33859; Bryans *et al.*, publicación internacional n°

WO99/31057; n° 99/31075; n° 99/61424; n° 00/15511; n° 00/31020; n° 00/50027; n° 02/00209; Guglietta *et al.* publicación internacional n° WO 99/08671; Andrea *et al.*, publicación internacional n° WO99/12537; Ashburn *et al.*, publicación internacional n° 08/11016; Rosenburg *et al.*, publicación internacional n° 08/09663; Buschmann *et al.*, publicación internacional n° WO07/90661; Garcia *et al.* publicación internacional WO07/52999; Rao *et al.*,
 5 publicación internacional n° WO07/38620; Wong *et al.*, publicación internacional WO06/113568; Hizue *et al.*, publicación internacional n° WO05/102390; Field *et al.*, publicación internacional n° WO05/92318; Hurtt *et al.*, publicación internacional n° WO00/53225).

Administración

10 Los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar o aplicar individualmente, en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos, incluidos, pero no limitados a, otros compuestos de la invención.

15 Los presentes conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria, que comprenden uno o más compuestos de la invención, se administran preferiblemente por vía oral. Los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria también se pueden administrar por cualquier vía parenteral, por ejemplo, por infusión o inyección i. v. rápida, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser general o local. Se conocen varios sistemas de administración para su uso en la administración de un conjugado GABA-fármaco y/o de la composición de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. Los métodos de administración comprenden, pero no se limitan a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal,
 20 intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, por vía tópica, especialmente a los oídos, nariz, ojos, o piel, tal como se describe en el apartado IV anteriormente. Los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse o aplicarse individualmente, o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos, incluidos, pero no limitados a, otros compuestos de la invención.

25 En algunos casos preferidos, los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse mediante un sistema de liberación lenta, preferiblemente un sistema de liberación lenta oral. En una realización, se puede usar una bomba (véase Langer, anteriormente; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14, 201; Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321, 574). En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), *CRC Pres.*, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smoln y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; véase además Levy *et al.*, 1985, *Science* 228: 190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). En un caso preferido, los materiales poliméricos se utilizan para administración oral de liberación lenta. Los polímeros preferidos comprenden, pero no se limitan a carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa,
 35 hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, aún más preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa. También se han descrito otros éteres de celulosa preferidos (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, 5(3) 1-9). Un experto en la materia conoce bien los factores que afectan a la liberación del fármaco y se han descrito en la técnica (Bamba *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307).

40 En otros casos, puede utilizarse preparado intestinal recubierto para la administración oral de liberación lenta. Los materiales de recubrimiento preferidos comprenden, pero no se limitan a polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchazón lenta o dependiente del pH, disolución o erosión (es decir, liberación controlada en el tiempo), polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un aumento de la presión (es decir, liberación controlada por la presión).

45 En otros casos todavía, se usan sistemas de liberación osmótica para la administración oral de liberación lenta (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26:695-708). En una realización preferida, se utilizan dispositivos osmóticos OROS™ para dispositivos de administración oral de liberación lenta (Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos n° 3.845.770; n° 3.916.899).

50 En otro caso más, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad del objetivo de los conjugados GABA-fármaco y/o de la composición de la invención, necesitando así sólo una fracción de la dosis general (p. ej., Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", anteriormente, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Pueden usarse también otros sistemas de liberación controlada expuestos en Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

55 Los conjugados GABA-fármaco y/o las composiciones descritas en la presente memoria pueden escindirse ya sea por vía química y/o enzimática. Una o más enzimas presentes en el estómago, luz intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir mediante enzimas el enlazador de los conjugados GABA-fármaco y/o la composiciones de la invención. El mecanismo de escisión del conjugado GABA-fármaco puede ser el que se conoce en la técnica o el que es desconocido o nuevo en el campo pertinente. Los revestimientos de conjugados GABA-fármaco y/o de las composiciones de la invención pueden escindirse antes de la absorción por el aparato digestivo y/o después de la absorción por el aparato digestivo (p. ej., en el tejido
 60 intestinal, la sangre, el hígado u otro tejido adecuado de un mamífero). Si los enlazadores de los conjugados GABA-fármaco en invención se escinden antes de la absorción por el aparato digestivo, los fármacos y análogos de GABA

pueden ser absorbidos en la circulación general convencionalmente por transporte activo y/o difusión pasiva.

Dosis

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención comprenden composiciones en donde los principios activos están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir un beneficio terapéutico y/o profiláctico en un anfitrión con al menos un tipo de dolor o un trastorno neurológico. Una cantidad eficaz de conjugado GABA-fármaco descrita en la presente memoria está destinada a ser utilizado para tratar o prevenir un trastorno incluidos, pero no limitados al dolor (es decir, en oncología), un estado de dolor neuropático que abarca el estado del dolor agudo (es decir, lesión o traumatismo agudo, pre y posquirúrgico, cefalea tal como una migraña), crónico (es decir, enfermedades de dolor neuropático tal como la neuropatía diabética periférica y la neuralgia posherpética) e inflamatorio (es decir, osteoartritis o artritis reumatoide, secuelas a lesiones agudas o traumatismos), depresión, ansiedad, psicosis, ataques de desfallecimiento, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, insomnio, trastornos gastrointestinales, trastornos adictivos (p. ej., etanol, cocaína) y síndrome de piernas inquietas.

La cantidad real eficaz para una aplicación concreta dependerá de la enfermedad o enfermedades que se están tratando, del estado del paciente, de la gravedad de la afección, de la formulación y de la vía de administración, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosis óptimos. La determinación de una cantidad eficaz de un conjugado GABA-fármaco está comprendida dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción, y se determinará utilizando técnicas de optimización rutinarias.

La cantidad eficaz para su uso en seres humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir concentraciones circulantes, hepáticas, tópicas y/o gastrointestinales que se han encontrado que son eficaces en animales. Los conjugados GABA-fármaco descritos en la presente memoria se ensayan preferiblemente en al menos un modelo animal para demostrar la seguridad y eficacia. En algunos casos, una dosis terapéuticamente eficaz de conjugado GABA-fármaco descrito en la presente memoria proporciona beneficio terapéutico sin producir toxicidad sustancial mientras que proporciona efecto sinérgico en comparación con cada compuesto administrado o dos compuestos originales formulados conjuntamente. La toxicidad de los conjugados GABA-fármaco de la invención puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos habituales y puede ser determinada fácilmente por el experto en la materia. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. En algunos casos, un conjugado GABA-fármaco de la invención presenta índices terapéuticos superiores en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionados en la presente memoria, en comparación con sus compuestos originales. La dosis de un conjugado GABA-fármaco está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que dan lugar a poca o ninguna toxicidad. Un experto en la técnica puede determinar la cantidad eficaz para uso humano, especialmente a la luz de los experimentos en modelos animales descritos en la presente memoria. En base a los datos en animales, y otros tipos de datos similares, los expertos en la técnica pueden determinar las cantidades eficaces de las composiciones descritas en la presente memoria apropiadas para seres humanos.

La cantidad eficaz cuando se refiere a un conjugado GABA-fármaco o combinación de conjugados GABA-fármaco descritos en la presente memoria generalmente significará los intervalos de dosis, modos de administración, formulaciones, etc., que han sido recomendados o aprobados por cualquiera de las diversas organizaciones reguladoras o de asesoramiento en las técnicas médicas o farmacéuticas (p. ej., FDA, AMA) o por el fabricante o proveedor.

En algunos casos, la administración de conjugados GABA-fármacos descritas en la presente memoria puede ser intermitente, por ejemplo la administración una vez cada dos días, cada tres días, cada cinco días, una vez a la semana, una vez o dos veces al mes, y similares. En algunos casos, la cantidad, formas y/o cantidades de las diferentes formas pueden variar en diferentes momentos de la administración. Por ejemplo, la dosis de una composición farmacéutica descritas en la presente memoria puede administrarse en una única administración, múltiples aplicaciones o una liberación controlada. En una realización preferida, los conjugados GABA-fármaco de la invención se administran por vía oral de liberación lenta. Preferiblemente, el conjugado GABA-fármaco se administra una vez o dos veces al día. El intervalo de dosis adecuado para administración oral depende de la potencia del conjugado GABA-fármaco, pero generalmente es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. Preferiblemente, la dosis oscila desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. La dosis puede repetirse intermitentemente, siempre solo o en combinación con otros fármacos. El programa puede continuar mientras sea un tratamiento eficaz de las exigencias del trastorno.

En una caso, se describe una composición que comprende un conjugado análogo de GABA-NSAID. El NSAID activo después de la liberación del conjugado está presente en una cantidad antiinflamatoria, preferiblemente menor que la cantidad empleada normalmente cuando se administra solo, y el análogo de GABA activo después de la liberación del conjugado está presente en una cantidad citoprotectora, es decir, una cantidad que es eficaz para evitar o reducir el daño gastrointestinal provocado de otro modo por el NSAID. Sin embargo, tanto el análogo de GABA como el NSAID, en sus formas activas tras la liberación *in vivo* del conjugado, están presentes en una dosis

terapéuticamente eficaz que produce una eficacia terapéutica superior en comparación con cuando el análogo de GABA y el NSAID se administran solos o formulados conjuntamente. En general, el análogo de GABA-NSAID está presente en dosis de entre 0,001 mg a aproximadamente 200 mg. Cualquier NSAID puede combinarse con cualquier análogo de GABA descrito en la presente memoria. Los análogos de GABA preferidos para ser empleados son los compuestos de las fórmulas (3) y (4), es decir, gabapentina y pregabalina. Los NSAID preferidos para ser empleados en las composiciones comprenden pero no se limitan a sulindaco, naproxeno, indometacina, ácido mefenámico, diclofenaco, fenoprofeno, diflunisal, etodolaco, ibuprofeno, piroxicam, ácido acetilsalicílico, oxaprozina, y bromfenaco. La mayoría de los NSAID a utilizar están disponibles en el mercado, por lo general en forma de sales tales como de calcio, sodio o potasio, por ejemplo, fensprofen de calcio y bromfenaco de sodio. Las combinaciones más preferidas comprenden pero no se limitan a pregabalina o gabapentina conjugadas con naproxeno sódico o ibuprofeno. Las composiciones pueden contener excipientes farmacéuticos comunes tales como los descritos anteriormente.

Un experto en la técnica sería capaz de controlar en un paciente el efecto de la administración de un agente específico. Por ejemplo, la escala de dolor se puede determinar mediante técnicas habituales en la técnica.

15 VII. Método de uso

A. Politerapia

En determinados casos, los conjugados GABA-fármaco descritos en la presente memoria pueden utilizarse en una politerapia con al menos otro agente terapéutico. Los conjugados GABA-fármaco y el agente terapéutico pueden actuar de modo aditivo o, más preferiblemente, de modo sinérgico.

20 La politerapia comprende la administración de un conjugado descrito en la presente memoria y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación comprende, pero no se limita a, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La politerapia puede llevarse a cabo ya sea de forma sucesiva o sustancialmente de forma simultánea. En el caso de la administración sucesiva de más de un agente terapéutico, cada agente terapéutico se administra en un momento diferente. En el caso de administración simultánea, al menos dos de los agentes terapéuticos se administran de manera sustancialmente simultánea, ya sea en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas. La administración sustancialmente simultánea puede conseguirse, por ejemplo, administrando al paciente una sola cápsula con una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas, individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. En un caso preferido, una composición que comprende un conjugado GABA-fármaco descrito en la presente memoria se administra simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede formar parte de la misma composición que los conjugados GABA-fármaco de la invención o una composición diferente. En otro caso, una composición que comprende un conjugado GABA-fármaco descrito en la presente memoria se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

La administración sucesiva o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluidas, pero no limitadas a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es crítica en sentido estricto. La politerapia también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (p. ej., cirugía o tratamiento de radiación.) Cuando la politerapia comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se consigue cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, por un período de tiempo significativo. El conjugado y el otro agente farmacológicamente activo pueden administrarse a un paciente simultánea, sucesivamente o en combinación. Se apreciará que cuando se utiliza una combinación de la invención, el compuesto descrito en la presente memoria y el otro agente farmacológicamente activo puedan estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto administrarse simultáneamente. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas farmacéuticas orales convencionales que se toman simultáneamente. El término "combinación" se refiere además al caso en que los compuestos se proporcionan en formas farmacéuticas independientes y se administran sucesivamente.

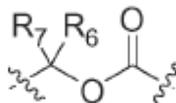
B. Reducción de los efectos secundarios y mejora de la eficacia terapéutica

Se describe también un método para reducir un efecto secundario y/o aumentar la eficacia terapéutica asociada a un tratamiento de un trastorno mediante la administración a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado o de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria.

- 5 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los conjugados descritos en la presente memoria pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos habituales en animales experimentales, p. ej., determinando la CI_{50} y la DL_{50} (dosis letal que causa muerte en el 50% de los animales ensayados) para un compuesto en cuestión.

- En un caso, la composición descrita en la presente memoria reduce la incidencia de los efectos secundarios no deseados causados por muchos de los regímenes de tratamiento del dolor, incluidos pero no limitados a los efectos secundarios gastrointestinales, deterioro cognitivo, náuseas y estreñimiento. En otro caso, la composición descrita en la presente memoria logra el alivio del dolor adecuado en una dosis inferior a la requerida para cada fármaco no conjugado. En otro caso, la composición de la presente invención ha mejorado las propiedades farmacocinéticas y fisiológicas incluidas, pero no limitadas a la depuración general más lenta y la mejor absorción de los análogos de GABA, permitiendo a estos fármacos alcanzar su máximo potencial en el tratamiento del dolor y otros trastornos del SNC. En otro caso todavía, el empleo de una formulación de liberación lenta para la administración de la composición descrita en la presente memoria reduce aún más la depuración general rápida de los fármacos activos, es decir, los análogos de GABA. Ya que los análogos de GABA, tales como baclofeno, gabapentina y pregabalina son absorbidos en el intestino delgado por los sistemas transportadores de amino neutros en lugar de ser absorbidos en el intestino grueso, la composición descrita en la presente memoria permite la aplicación con éxito de un método de liberación lenta a estos análogos de GABA.

- La presente invención proporciona un compuesto que comprende un fármaco analgésico unido por enlace covalente a un primer resto mediante un enlazador covalente fisiológicamente lábil; en donde el primer resto es pregabalina, ácido γ -aminobutírico, (GABA), gabapentina, baclofeno o vigabatrina; en donde el primer resto está unido por enlace covalente al enlazador por un grupo amino o uno de sus grupos de ácido carboxílico, a un enlazador de la estructura:



en donde R6 y R7 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno o alquilo. La presente invención además proporciona composiciones que comprenden dichos compuestos de la invención y dichas composiciones y compuestos para su utilización en el tratamiento del dolor.

30 Ejemplos

Ejemplos 1: Síntesis de conjugados Pregabalina-Naproxeno

- La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle la preparación de compuestos y composiciones de la invención y los ensayos para utilizar los compuestos y composiciones de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que muchas modificaciones, tanto en los materiales como métodos, pueden ponerse en práctica sin apartarse del alcance de la invención.

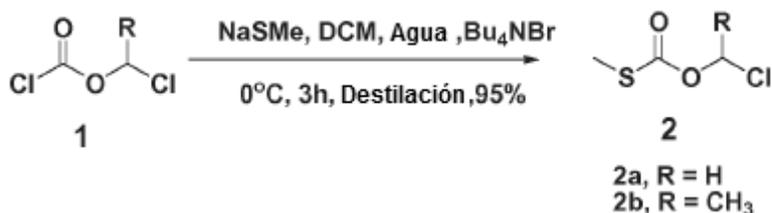
En los siguientes ejemplos, las abreviaturas siguientes representan los términos siguientes. Una abreviatura que no está definida en la presente memoria tiene su significado generalmente aceptado.

- | | |
|---------|---------------------------------------|
| AIBN | = 2,2'-azobis(isobutironitrilo) |
| Atm | = atmósfera |
| 40 Boc | = terc-butiloxicarbonilo |
| Cbz | = carbobenciloxi |
| CPM | = cuentas por minuto |
| DCC | = dicitohexilcarbodiimida |
| DMAP | = 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| 45 DMEM | = medio eagle mínimo de Dulbecco |
| DMF | = <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | = sulfóxido de dimetilo |
| Fmoc | = 9-fluorenilmetiloxicarbonilo |
| g | = gramo |

h	= hora
HBSS	= solución salina tamponada de Hank
l	= litro
LC/MS	= cromatografía líquida/espectroscopia de masas
5 M	= molar
min	= minutos
ml	= mililitro
mmol	= milimoles
NBS	= N-bromosuccinimida
10 NHS	= N-hidroxisuccinimida
PBS	= solución salina tamponada con fosfato
THF	= tetrahidrofurano
TFA	= ácido trifluoroacético
TMS	= trimetilsililo
15 μ l	= microlitro
μ M	= micromolar
v/v	= volumen a volumen

Aciloxialquilmetanotiocarbonatos (3)

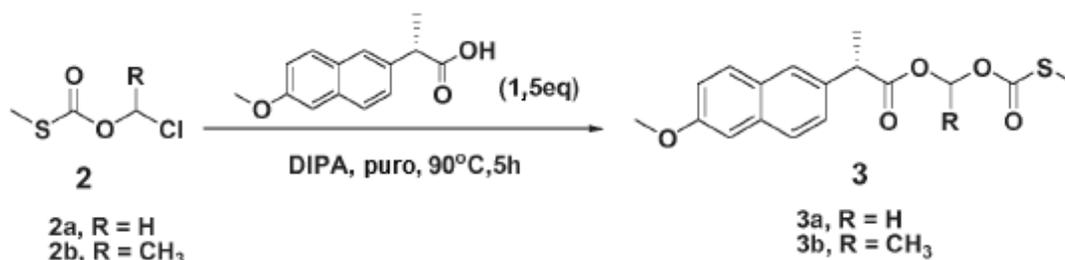
20 Etapa 1:



Procedimiento general:

Una solución acuosa al 21% (p/p) de metiltiolato de sodio (58 g, 0,17 mol) se añadió a una solución de cloroformato de 1-cloroetilo (25 g, 0,17 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante una hora más, a continuación se preparó separando la fase acuosa y extrayendo la fase orgánica con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación al vacío para dar el producto como un líquido incoloro (rendimiento, 95%). Compuesto **2a**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (s, 1H), 2,38 (s, 2H). Compuesto **2b**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,59 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,80 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

30



Procedimiento general :

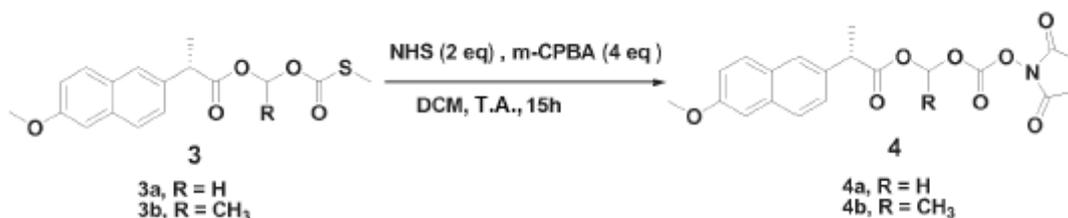
Se añadió diisopropilamina (16 g, 150 mmol) gota a gota a una mezcla de ácido (S) -6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen-acético (naproxano, 34 g, 150 mmol) y cloroalquilmetanotiocarbonatos (**2**, 100 mmol). La mezcla se agitó a 80-90°C durante 3 horas. A continuación se añadió 30 ml de diclorometano a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó

durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de agua y 100 ml de éter etílico. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de carbonato potásico (K_2CO_3) y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Una vez retirado el disolvente por evaporación rotatoria y recristalizado en la mezcla de éter metil-terc-butílico (MTBE) y n-hexano, se obtuvo un producto sólido blanco.

- 5 Compuesto (**3a**): cristales blancos, rendimiento, 90%; p.f.: 73-74°C. $[\alpha]_D^{25} = +44,59^\circ$ (c = 1,0, CH_2Cl_2). IR (KBr) ν_{max} : 2981, 2936, 1757, 1723, 1633, 1606, 1506, 1485, 1454, 1393, 1266, 1176, 1157, 1065, 1030, 981, 854, 811, 673 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173,10, 171,05, 157,77, 134,68, 133,84, 129,35, 128,95, 127,34, 126,13 (2), 119,09, 105,59, 80,65, 55,30, 45,16, 18,29, 13,31.

- 15 Compuesto (**3b**, diastereoisómeros): cristales blancos, rendimiento: 87%; p.f.: 65-66°C. IR (KBr) ν_{max} : 3055, 2986, 2937, 2916, 2848, 1750, 1719, 1606, 1451, 1392, 1264, 1177, 1134, 1050, 910, 854, 747 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (s, 0,5H), 7,50 (s, 0,5H), 7,26-7,24 (m, 0,5 H), 7,24-7,21 (m, 0,5H), 7,01 (t, $J = 2,2$ Hz, 0,5 H), 6,99 (t, $J = 2,2$ Hz, 0,5 H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (dq, $J = 10,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 4H), 2,14 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1,5H), 1,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1,5H), 1,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1,5H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,43, 171,32, 169,00, 168,80, 156,64, 156,60, 133,92, 133,79, 132,70, 132,66, 128,26, 128,21, 127,85 (2), 126,16, 126,08, 125,14, 125,02, 124,97 (2), 117,97, 117,85, 104,49, 104,46, 89,31, 89,05, 54,12 (2), 44,15, 44,11, 18,34, 18,24, 17,38, 17,18, 12,15, 11,97.

Etapa 2:



20

Procedimiento general: Se añadió N-hidroxisuccinimida (NHS, 2,30 g, 20 mmol) al compuesto (**3**) (10 mmol) disuelto en 15 ml de diclorometano y 2,1 g de agua. La suspensión resultante se enfrió a 0°C, se añadió lentamente ácido 3-cloroperoxisobenzoico (m-CPBA, 6,90 g, 40 mmol) disuelto en 25 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 15 h.

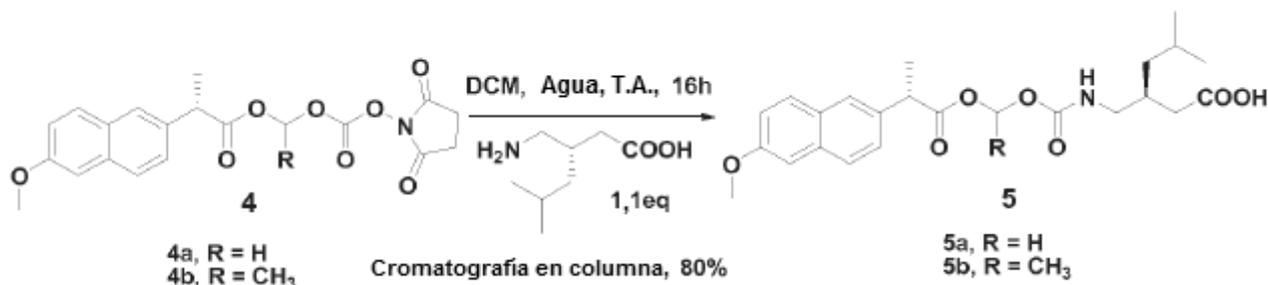
- 25 La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con 40 ml de éter etílico y 30 de solución saturada de bicarbonato de potasio ml. La fase orgánica se separó y se lavó con solución saturada de carbonato de potasio (30 ml), agua (40 ml) y salmuera (2 x 30 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Una vez retirado el disolvente por evaporación rotatoria, el compuesto en bruto (**4**) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con éter de petróleo (60-90°C):acetato de etilo 4:1 y se recristalizó en acetato de etilo y n-hexano.

- 30 Compuesto (**4a**): rendimiento: 32%, p.f.: 115-116°C; $[\alpha]_D^{25} = +45,06^\circ$ (c = 1,0, CH_2Cl_2). IR (KBr) ν_{max} : 2984, 2942, 1822, 1793, 1607, 1486, 1457, 1258, 1230, 1201, 1162, 1131, 1091, 986, 924, 813, 736, 645 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,81 (s, 4H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172,71, 168,47 (2), 157,77, 150,73, 134,31, 133,82, 129,31, 128,83, 127,42, 126,18, 126,04, 119,11, 105,58, 83,74, 55,27, 44,97, 25,33 (2), 18,21.
- 35 HRMS (ESI) encontrado 424,1002, ($[M + Na]^+$, calculado para $C_{20}H_{19}NO_8$ 424,1003).

- 40 Compuesto (**4b**, diastereoisómeros): cristales blancos, rendimiento, 40%; p.f.: 145-146°C. IR (KBr) ν_{max} : 2992, 2942, 1819, 1792, 1744, 1632, 1606, 1506, 1486, 1454, 1393, 1373, 1260, 1234, 1202, 1048, 910, 879, 812, 735, 644 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (dd, $J = 8,5, 4,5$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,36 (s, 0,5H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,58 (m, 4,5H), 1,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1,5H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172,31, 172,18, 168,39 (2), 168,24 (2), 157,75, 157,68, 149,87, 149,73, 134,66, 134,40, 133,80, 133,74, 129,45, 129,33, 128,93, 128,90, 127,36, 127,32, 126,18, 126,15 (2), 126,09, 119,09, 118,85, 105,58 (2), 93,89, 93,79, 55,33 (2), 45,27, 45,04, 25,44 (2), 25,29 (2), 19,27, 19,19, 18,41, 18,34. HRMS (ESI) encontrado 438,1157, ($[M + Na]^+$, calculado para $C_{21}H_{21}NO_8$ 438,1159).

45

Etapa 3:



Procedimiento general:

- Se añadió ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (pregabalina, 504 mg, 3,3 mmol) y 2 ml de agua al compuesto (4) (1,2 g, 3 mmol) disuelto en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de éter etílico y 10 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Una vez eliminado el disolvente por evaporación rotativa, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con éter de petróleo (60-90°C):acetato de etilo 4:1 para obtener el compuesto líquido viscoso.
- 10 Compuesto (5a): Líquido viscoso, rendimiento 80%. $[\alpha]_D^{25} = +17,79^\circ$ (c = 1,0, CH₂Cl₂). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3351, 2960, 1746, 1634, 1607, 1535, 1464, 1392, 1265, 1218, 1175, 1159, 1123, 1032, 1000, 854, 738 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,62 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,02 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 15,1, 5,0 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 177,57, 173,97, 157,70, 154,90, 134,82, 133,77, 129,31, 128,90, 127,22, 126,19, 126,14, 119,05, 105,57, 80,09, 55,31, 45,22, 44,42, 41,26, 36,82, 33,41, 25,10, 22,61, 22,57, 18,24. HRMS (ESI) encontrado 468,1995 ([M + Na]⁺, calculado para C₂₄H₃₃NO₇ 468,1993).
- 20 Compuesto (5b): Rendimiento, 98%. HRMS (ESI) encontrado 482,2145 ([M + Na]⁺, calculado para C₂₅H₃₃NO₇ 482,2149). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3340, 2956, 1741, 1633, 1606, 1529, 1507, 1454, 1391, 1264, 1231, 1175, 1160, 1066, 925, 854, 811, 747, 670 cm⁻¹.

Condiciones para la purificación quiral:

La purificación quiral se consiguió usando las condiciones indicadas a continuación. Las fracciones se recogieron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar ambos diastereoisómeros en forma de sólido blanco.

25 Tabla 1

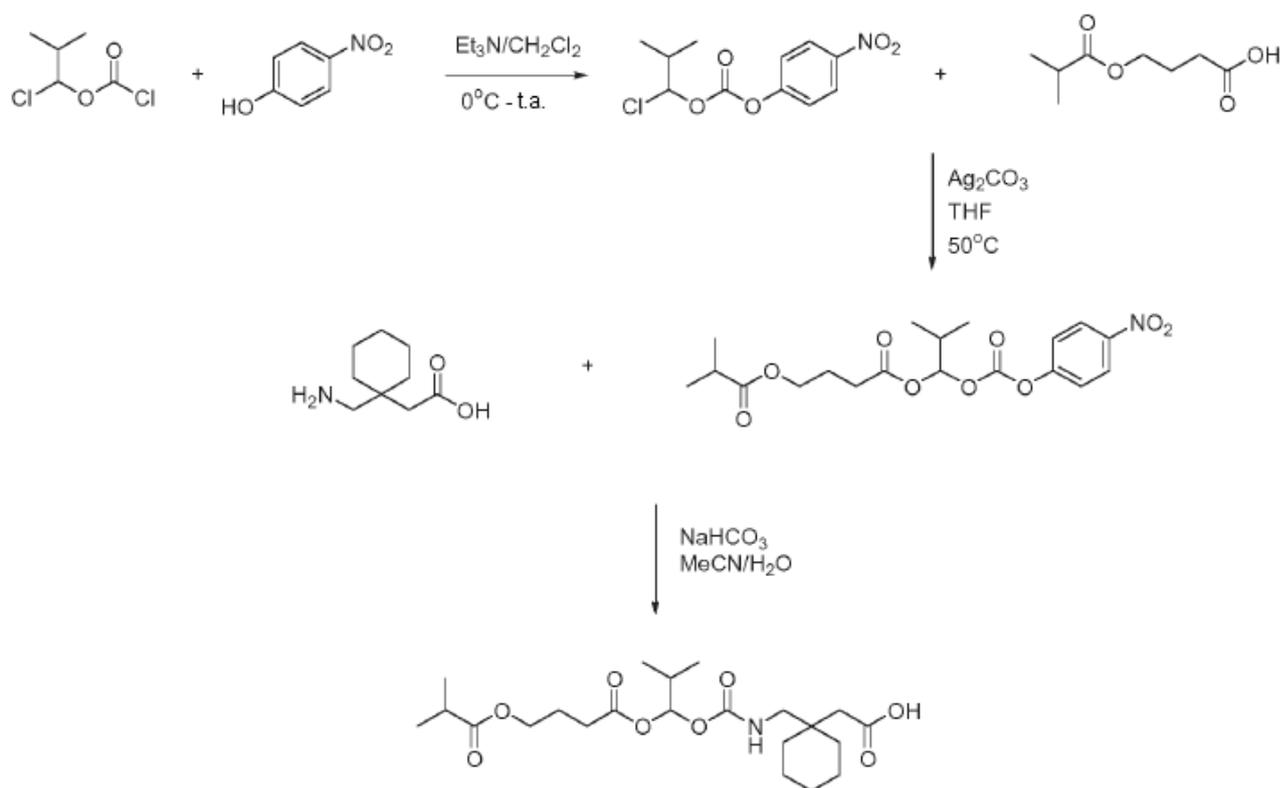
Columna : CHIRALPAK AD-H
Tamaño de la columna : 0,46 cm D.I. x 15 cm L
Inyección : 1 μ l
Fase móvil : Hexano/EtOH = 60/40 (v/v)
Caudal : 0,5 ml/min
Longitud de onda : UV 220 nm
Temperatura : 35°C
Solución de muestra : X mg/ml en la fase móvil
Denominación de los disolventes : Hexano, EtOH: calidad HPLC
Estructura de la muestra : Racemato

- 30 Compuesto (5b-1) (óptico puro) en forma de cristales blancos, p.f.: 100-101°C. $[\alpha]_D^{25} = +7,9^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3368, 2956, 2937, 1741, 1633, 1607, 1531, 1508, 1464, 1392, 1264, 1232, 1175, 1155, 1069, 913, 734 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172,85, 157,65, 154,48, 135,35, 133,69, 129,29, 128,93, 127,17, 126,18, 126,03, 118,98, 105,59, 89,88, 55,31, 45,29, 44,35, 41,32, 37,09, 33,46, 29,71, 25,13, 22,67, 22,60, 19,51, 18,56.
- 35 Compuesto (5b-2) (óptico puro) en forma de cristales blancos, p.f.: 120-120°C. $[\alpha]_D^{25} = 23,62^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3368, 2956, 2928, 1743, 1633, 1607, 1527, 1508, 1465, 1391, 1264, 1231, 1177, 1159, 1067, 913, 743 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,68 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H),

7,10 (s, 1H), 6,81 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,22 -3,10 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,15 (dt, $J = 14,0, 7,1$ Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 4H), 1,44 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171,72, 156,57, 153,33, 134,15, 132,62, 128,28, 127,87, 126,06, 125,21, 125,10, 117,86, 104,53, 88,61, 54,23, 44,39, 43,10, 40,17, 35,92, 32,24, 28,66, 24,03, 21,57 (2), 18,64, 17,38.

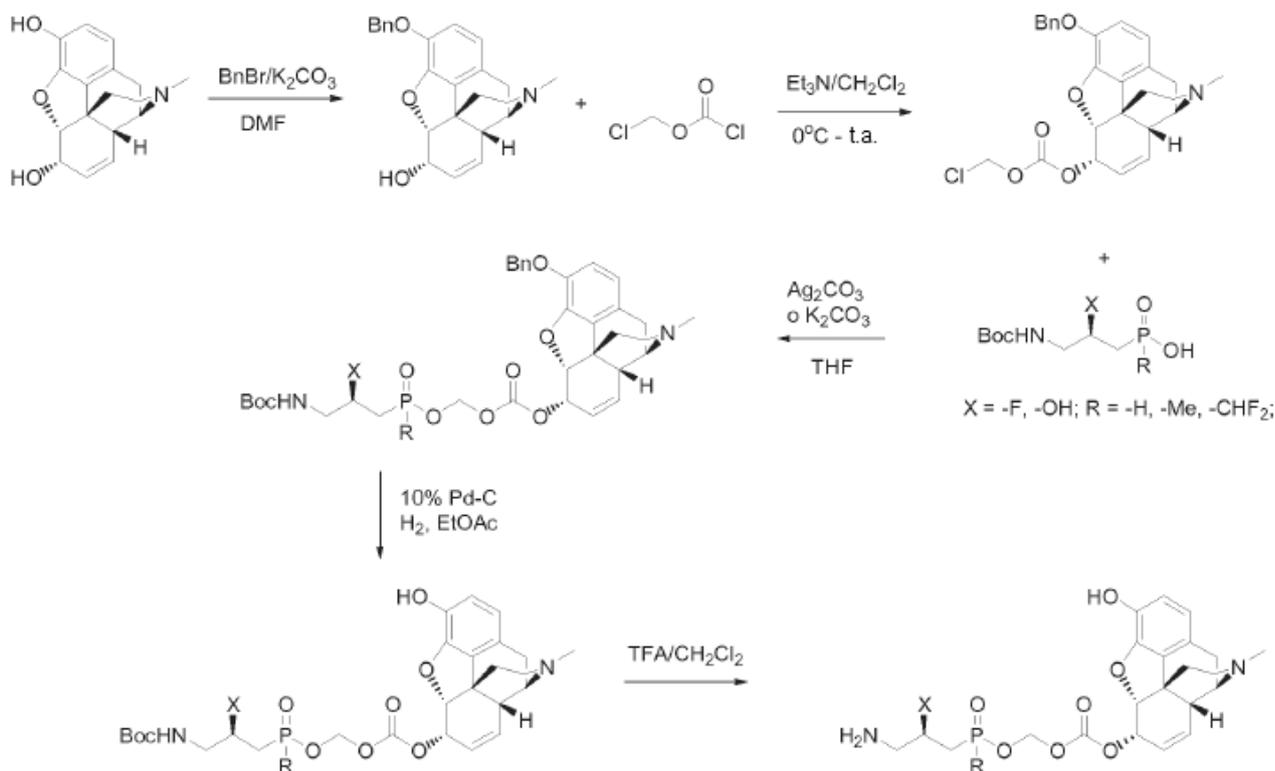
Ejemplos 2: Síntesis del conjugado gabapentina-GHB

Este ejemplo proporciona generalmente la síntesis de un conjugado de análogo de GABA-ácido y hidroxibutírico (GHB), y más específicamente, un conjugado gabapentina-GHB.



10 Ejemplos 3: Síntesis del conjugado agonista de GABA_B -morfina

Este ejemplo proporciona la síntesis de un conjugado fármaco analgésico agonista del receptor GABA_B -opiode, y más específicamente, un conjugado agonista de GABA_B -morfina.



Los ejemplos proporcionados anteriormente han de considerarse ilustrativos y no restrictivos, y la invención no ha de limitarse a los detalles dados en la presente memoria, sino que puede modificarse dentro del alcance y equivalentes de la invención.

5 Ejemplo 4: Determinación *in vitro* de la permeabilidad celular Caco-2 de conjugados GABA-fármaco

Se evaluó *in vitro* la permeabilidad pasiva de los conjugados GABA-fármaco de la presente invención utilizando métodos estándar bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., Stewart, *et al.*, *Pharm. Res.*, 1995, 12, 693). Por ejemplo, la permeabilidad pasiva se evalúa examinando la circulación de un conjugado GABA-fármaco a través de una monocapa de células polarizadas cultivadas (p. ej., células Caco-2). Las células Caco-2 obtenidas del cultivo continuo (paso inferior a 28) se siembran a alta densidad en filtros de policarbonato Transwell. Se mantienen las células con DMEM/10% de suero de ternera fetal + aminoácidos no esenciales 0,1 mM + L-Gin 2 mM, 5% de CO₂/95% de O₂, 37°C hasta el día del experimento. Se llevan a cabo estudios de permeabilidad a pH 6,5 apicalmente (en tampón MES 50 mM que contiene CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 150 mM, KCl 3 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, glucosa 5 mM) y pH 7,4 basolateralmente (en solución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 10 mM) en presencia de inhibidores de la bomba de salida (MK-571 250 Mμ, verapamilo 250 μM, ofloxacina 1 mM). Las inserciones se colocan en placas de 12 o 24 pocillos que contienen tampón y se incuban durante 30 min a 37°C. Se añade profármaco (200 μM) al compartimento apical o basolateral (donante) y se determinan las concentraciones de profármaco y/o fármaco original liberado en el compartimento opuesto (receptor) a intervalos de más de 1 hora usando LC/MS/MS. Se calculan los valores de permeabilidad aparente (P_{app}) utilizando la ecuación:

$$P_{app} = V_r (dC/dt)/(AC_0)$$

Aquí V_r es el volumen del compartimento receptor en ml; dC/dt es la circulación total de GABA-fármaco y fármacos originales (μM/s), determinado a partir de la pendiente de la concentración en el compartimento receptor en función del tiempo; C₀ es la concentración inicial de conjugados GABA-fármaco en μM; A es el área de la superficie de la membrana en cm². Preferiblemente, el conjugado GABA-fármaco con permeabilidad transcelular significativa demuestra un valor de P_{app} de ≥ 1 x 10⁻⁶ cm/s y más preferiblemente, un valor de P_{app} de ≥ 1 x 10⁻⁵ cm/s, y aún más preferiblemente un valor de P_{app} de ≥ 5 x 10⁻⁵ cm/s.

Ejemplo 5: Estabilidad química

Para los estudios de estabilidad química, se preparan tampones a pH 2,0 (usando fosfato de potasio 0,1 M y NaCl 0,5 M), pH 7,4 y pH 8,0 (usando Tris-HCl 0,1 M y NaCl 0,5 M). Se incuban compuestos (5 μM) con tampones a 37°C durante 1 hora en un automuestreador HPLC controlado por temperatura. Las muestras se inyectan en cero y 1 hora después de la adición. Las muestras se analizan por LC/MS/MS como se describe a continuación.

Ejemplo 6: Estabilidad metabólica

Estabilidad del plasma: Se incuban compuestos (5 μM) con 90% de plasma de rata o humano a 37°C durante 1

hora. Las muestras se obtienen en cero y 1 hora después de la adición y se enfrían inmediatamente con metanol para evitar una mayor conversión. Las muestras enfriadas se congelan y se mantienen a -80°C antes de su análisis. Se analizan las muestras por LC/MS/MS como se describe a continuación.

5 Homogeneizado de hígado: Se incuban compuestos (5 µM) con hígado S9 de rata o humano en 0,5 mg de proteína/ml en presencia de NADPH 1 mM a pH 7,4 y a 37°C durante 1 hora. Las muestras se obtienen en cero y 1 hora después de la adición y se enfrían inmediatamente con metanol para evitar una mayor conversión. Las muestras enfriadas se congelan y se mantienen a -80°C antes del análisis. Las muestras se analizan por LC/MS/MS como se describe a continuación.

10 Homogeneizado de células Caco-2: Se cultivan células Caco-2 en matraces durante 21 días. Después las células se enjuagan/raspan en fosfato de sodio 10 mM/cloruro de potasio 0,15 M enfriado con hielo, pH 7,4. Las células se lisan por exposición a ultrasonidos a 4°C usando un emisor de ultrasonidos de sonda y se centrifugarán a 9000 xg durante 20 min a 4°C y alícuotas del sobrenadante resultante (fracción S9 de homogeneizado celular Caco-2) se transfieren a viales de 0,5 ml y se almacenan a -80°C antes de su uso. Para los estudios de estabilidad, los compuestos (5 µM) se incuban con Caco-2 S9 (0,5 mg de proteína/ml) a pH 7,4 y 37°C durante 1 h. Las muestras se obtienen a cero y 1 hora después de la adición y se enfrían inmediatamente con metanol para evitar una mayor conversión. Las muestras enfriadas se congelan y se mantienen a -80°C antes del análisis. Las muestras se analizan por LC/MS/MS como se describe a continuación.

20 Pancreatina: Se incuban compuestos (5 µM) con pancreatina porcina (10 mg/ml en tampón de pH 7,5) a 37°C durante 1 hora. Las muestras se obtienen en cero y 1 hora después de la adición y se enfrían inmediatamente con metanol para evitar una mayor conversión. Las muestras enfriadas se congelan y se mantienen a -80°C antes del análisis. Las muestras se analizan por LC/MS/MS como se describe a continuación.

25 Metabolismo de los conjugados de fármacos en diversas especies: Se incuban el conjugado de fármaco (10 µM) con plasma, S9 intestinal, S9 de pulmón, S9 de hígado y S9 de riñón de ratas, perros, monos y seres humanos a 37°C durante 1 hora. Los preparados deben contener 1 mg de proteína/ml. Las muestras se obtienen a cero y a intervalos durante 1 hora después de la adición y se enfrían inmediatamente con metanol para evitar que continúe la conversión. A continuación se congelan las muestras enfriadas y se mantienen a -80°C antes del análisis. Las muestras se analizan por LC/MS/MS como se describe a continuación. La tasa de conversión de conjugados de fármaco a fármacos originales en cada matriz se calcula en pmol/min/mg de proteína.

30 Inhibición de las isoformas de CYP450 específicas por conjugados de fármacos: Se ensaya la inhibición de las isoformas del CYP450 en el candidato principal del conjugado GABA-fármaco. La capacidad del conjugado del fármaco para inhibir el metabolismo mediado por el citocromo P450 se examina por métodos normalizados utilizando isoformas del CYP450 específicas expresadas en baculomas (Supersomes™). Las condiciones experimentales para cada isoforma se enumeran a continuación. Se emplean sustratos convencionales que generan metabolitos fluorescentes. Los experimentos se llevan a cabo en un formato de 96 pocillos. Todas las incubaciones comprenden una mezcla de cofactor de NADPH. La concentración final de proteína CYP450 en cada incubación debe estar comprendida entre 2,5 y 5,0 pM. Todos los compuestos incluidos los compuestos de referencia positiva se diluyen en serie en la solución del sistema de generación de NADPH para dar una concentración final de hasta 400 µM. Las soluciones resultantes se incuban con una isoforma CYP450 específica y el sustrato relacionado a 37°C durante 15 a 45 minutos. Para terminar la reacción se añade una solución de terminación (80% de acetonitrilo/20% de base Tris 40 0,5 M). Las muestras se analizan utilizando un lector de placas de fluorescencia FlexStation.

45 Para cada concentración de conjugado de fármaco y de los inhibidores de referencia se determina el porcentaje de inhibición de la formación de producto. Los valores del blanco se restan de los pocillos de muestra para obtener la señal de fluorescencia neta. Se determinan las concentraciones de conjugado del fármaco entre paréntesis que comprenden el 50% de inhibición (C_{Alta} y C_{Baja}). Los valores de CI_{50} para la inhibición de cada isoforma específica se determinan a continuación a partir de las concentraciones entre paréntesis y los correspondientes valores de porcentaje de inhibición mediante interpolación lineal de la siguiente manera:

$$CI_{50} = (50\% - \%I_{Baja}) / (\%I_{Alta} - \%I_{Baja}) \times (C_{Alta} - C_{Baja}) + C_{Baja}$$

50 donde C_{Baja} y C_{Alta} son las concentraciones entre paréntesis del 50% de inhibición y $\%I_{Alta}$ y $\%I_{Baja}$ son los valores del porcentaje de inhibición correspondientes a las concentraciones bajas y altas, respectivamente. Este es el método de cálculo recomendado por el proveedor de las Supersomes™.

Isoformas CYP (Sustrato patrón): CYP3A4 (7-benciloxitri fluorometilcumarina); CYP1A2 (3-ciano-7-etoxicumarina); CYP2C9 (7-metoxitri fluorometilcumarina); CYP2C19 (3-ciano-7-etoxicumarina); CYP2D6 (3-[2-(N,N-diethyl-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metil-cumarina); CYP2E1 (7-metiloxi-4-trifluorometilcumarina).

55 Ejemplo 7: Absorción de análogos de GABA y analgésicos conjugados tras la administración de análogos de GABA, analgésicos o conjugados GABA-fármaco dentro del colon en ratas

Las formas farmacéuticas orales de liberación lenta, que liberan fármaco lentamente durante periodos de 6-24 horas, generalmente liberan una proporción significativa de la dosis dentro del colon. Por lo tanto, los fármacos adecuados para su uso en dichas formas farmacéuticas presentan preferiblemente buena absorción en el colon. Este experimento se llevó a cabo para evaluar la idoneidad de los conjugados GABA-fármaco para su uso en una

formulación oral de liberación lenta.

Etapa A: Protocolo de administración

Se adquieren ratas en el mercado y se canulan previamente tanto en el colon ascendente como en la vena yugular. Los animales deben estar conscientes en el momento del experimento. Todos los animales se mantienen en ayunas durante la noche y hasta 4 horas después de la administración. Los compuestos de interés se administran en solución (en agua o puede ser otro disolvente tal como PEG 400) directamente en el colon a través de la cánula a la dosis deseada. Se extraen muestras de sangre (0,5 ml) de la cánula yugular a intervalos durante 8 horas y se enfrían inmediatamente mediante la adición de acetonitrilo/metanol para evitar que continúe la conversión de los conjugados GABA-fármaco. Las muestras de sangre se analizan como se describe a continuación.

10 Etapa B: Preparación de muestras para fármaco absorbido por el colon

Se añaden 300 µl de acetonitrilo/metanol 50/50 y 20 µl de *p*-clorofenilalanina como patrón interno en el blanco, tubos eppendorf de 1,5 ml .

1. Se extrae sangre de rata en diferentes puntos de tiempo e inmediatamente se añaden 100 µl de sangre en el tubo eppendorf y se agita en remolino para mezclar.

15 2. 10 µl de análogos de GABA o una solución de fármaco analgésico patrón (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 µg/ml) se añade a 90 µl de blanco de sangre de rata para preparar un patrón de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 µg/ml). A continuación se añaden 300 µl de acetonitrilo/metanol 50/50 en cada tubo seguido de 20 µl de *p*-clorofenilalanina.

3. Las muestras se agitan en remolino y se centrifugan a 14.000 rpm durante 10 min.

4. Se toma sobrenadante para análisis LC/MS/MS.

20 Etapa C: Análisis LC/MS/MS

[00180] Se utiliza en el análisis un espectrómetro LC/MS/MS equipado con bombas binarias 10ADVp y un muestreador automático CTC HTS-PAL. Una columna seleccionada se calienta a 45°C durante el análisis. La fase móvil puede ser diferentes mezclas de disolventes, tales como ácido fórmico al 0,1% (A) y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% (B). La condición de gradiente puede variarse dependiendo del compuesto analizado. Se puede utilizar una fuente TurbolonSpray en el instrumento LC/MS/MS tal como API 2000. El análisis se puede realizar tanto en modo de ion positivo como negativo y una transición MRM puede seleccionarse basándose en el análisis de los compuestos. Se inyectan 20 µl de las muestras. Los picos pueden integrarse utilizando el programa informático Analyst 1.1 de análisis cuantitativo. Después de la administración en el colon de cada uno de estos conjugados GABA-fármaco, las concentraciones máximas en plasma de análogos de GABA y fármacos analgésicos ($C_{m\acute{a}x}$), así como el área bajo la concentración en el plasma de análogos de GABA y fármacos analgésicos frente a las curvas en el tiempo (AUC) se comparan con los fármacos originales. Unos conjugados deseados deben proporcionar tanto análogos de GABA como fármacos analgésicos con valores mayores de $C_{m\acute{a}x}$ y mayores de AUC que los análogos de GABA y el propio analgésico. Estos datos demuestran que los compuestos de la invención pueden formularse como composiciones adecuadas para una mejor absorción y/o liberación lenta eficaz de análogos de GABA y fármacos analgésicos elegidos para minimizar la frecuencia de administración debido a la rápida eliminación general de estos análogos de GABA.

Ejemplo 8: Farmacocinética de análogos de GABA conjugados o de analgésicos conjugados después de la administración intravenosa a macacos

40 Se administran análogos de GABA o fármacos analgésicos a cuatro macacos macho en una solución acuosa mediante inyección intravenosa rápida en la vena safena a una dosis deseada. Las muestras de sangre se extraen de todos los animales a intervalos durante 24 horas después de la administración. La sangre se procesa inmediatamente para el plasma a 4°C. En todas las muestras de plasma se analizan posteriormente los análogos de GABA o los fármacos analgésicos utilizando el análisis LC/MS/MS descrito anteriormente.

45 Ejemplo 9: Absorción de análogos de GABA o fármacos analgésicos conjugados tras la administración de análogos de GABA o conjugados GABA-fármaco dentro del colon en macacos

Se administran análogos de GABA, fármacos analgésicos y conjugados GABA-fármaco a una dosis deseada a grupos de cuatro macacos macho, ya sea en forma de soluciones o suspensiones acuosas mediante inyección intravenosa rápida directamente en el colon a través de una cánula permanente. Para la administración en el colon, se inserta un catéter francés flexible en el recto de cada mono y se extiende hasta el colon proximal (aprox. 16 pulgadas) usando fluoroscopia. Los monos se sedan ligeramente por administración de Telazol/cetamina durante la dosificación. Se permite un periodo de reposo farmacológico de al menos 5 a 7 días entre los tratamientos. Después de la administración, se extraen muestras de sangre a intervalos durante 24 horas, se enfrían inmediatamente y se procesan para plasma a 4°C. Todas las muestras de plasma se analizan posteriormente para análogos de GABA, fármacos analgésicos y conjugados GABA-fármaco intactos utilizando el análisis LC/MS/MS descrito anteriormente.

50 Después de la administración en el colon de conjugados GABA-fármaco, las concentraciones máximas en plasma de análogos de GABA y fármacos analgésicos ($C_{m\acute{a}x}$), así como el área bajo la concentración en el plasma de análogos de GABA y fármacos analgésicos frente a curvas en el tiempo (AUC) son significativamente mayores que las producidas a partir de la administración en el colon del propio análogo de GABA. Estos datos demuestran que

estos conjugados GABA-fármaco pueden formularse en forma de composiciones adecuadas para mejor absorción y/o liberación lenta eficaz de análogos de GABA para minimizar la frecuencia de administración debido a la rápida eliminación general de estos análogos de GABA.

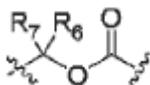
5 Ejemplo 10: Absorción de análogos de GABA y fármacos analgésicos conjugados tras la administración oral de conjugados GABA-fármaco a macacos

Los conjugados GABA-fármaco se administran por sobrealimentación oral a grupos de cuatro macacos machos, ya sea en solución o suspensión acuosa, respectivamente. Después de la administración, se extraen muestras de sangre a intervalos durante 24 horas, se enfrían inmediatamente y se procesan para plasma a 4°C. En todas las muestras de plasma se analizan posteriormente los análogos de GABA, fármacos analgésicos y conjugados GABA-fármaco intactos utilizando el análisis LC/MS/MS descrito anteriormente.

15 Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención se han mostrado y descrito en la presente memoria, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Debe entenderse que diversas alternativas a las realizaciones de la invención descrita en la presente memoria pueden emplearse en la puesta en práctica de la invención. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén comprendidas por la misma.

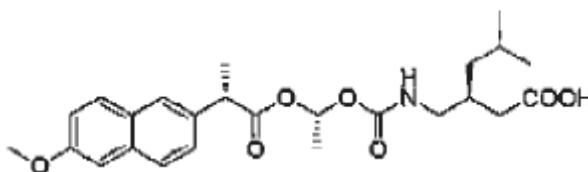
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un fármaco analgésico unido por enlace covalente a un primer resto mediante un enlazador covalente fisiológicamente lábil; en donde el primer resto es pregabalina, ácido γ -aminobutírico, (GABA), gabapentina, baclofeno o vigabatrina; en donde el primer resto está unido por enlace covalente al enlazador por un grupo amino o uno de sus grupos de ácido carboxílico, a un enlazador de la estructura:

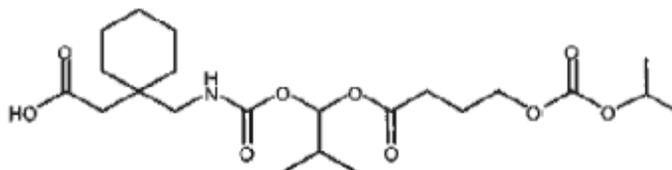


en donde R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno o alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el fármaco analgésico es el ácido γ -aminobutírico.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el fármaco analgésico es un fármaco u opioide antiinflamatorio no esteroideo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el fármaco analgésico es la morfina.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el fármaco analgésico es el naproxeno.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el primer resto es la pregabalina.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el primer resto es la pregabalina unida por enlace covalente por su terminal amino.
8. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



9. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento del dolor, opcionalmente donde el dolor es de un estado inflamatorio.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento del dolor agudo, crónico o inflamatorio.
12. Un compuesto según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de un ser humano.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y por consiguiente un vehículo.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para un uso según se indica en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.