

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 468**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2019** **PCT/CN2019/110576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2021** **WO21068188**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2019** **E 19948286 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024** **EP 4041274**

54 Título: **WS-635 para su uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva postoperatoria**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.10.2024

73 Titular/es:

**WATERSTONE PHARMACEUTICALS (WUHAN)
CO., LTD. (50.0%)
B3-4 Biolake, No. 666 Gaoxin Road, Eastlake
National High-Tech Development Zone
Wuhan, Hubei 430075, CN y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZHANG, FAMING;
CUI, JIAN;
YU, YAO;
HU, MINGLONG y
XIE, ZHONGCONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 981 468 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

WS-635 para su uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva postoperatoria

5 Campo de la divulgación

La presente invención pertenece al campo de la medicina. Específicamente, se refiere a los usos de la (3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,27R,30S,33S)-27-((2-(dimetilamino)etil)tio)-30-etil-33-((1R,2R,E)-1-hidroxi-2-metilhex-4-en-1-il)-24-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,9,18-triisobutil-3,21-diisopropil-1,4,7,10,12,15,19,25,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotritriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaona (I) (WS-635, también conocido como SCY-635) y composiciones farmacéuticas de esta para su uso en la prevención, el manejo, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en un paciente.

Antecedentes de la invención

El WS-635 (el compuesto de fórmula (I)) es un nuevo análogo basado en ciclosporina no inmunodepresor que muestra una potente supresión de la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) *in vitro*. El WS-635 inhibió la actividad de peptidil prolil isomerasa de ciclofilina A a concentraciones nanomolares, pero no mostró inhibición detectable de la actividad de calcineurina fosfatasa a concentraciones de hasta 2 μ M. Los estudios metabólicos indicaron que el WS-635 no indujo las principales enzimas 1A2, 2B6 y 3A4 del citocromo P450. El WS-635 fue un inhibidor débil y un sustrato deficiente para la glicoproteína P. Los ensayos funcionales con células Jurkat estimuladas y células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas indicaron que el WS-635 es un inhibidor más débil de la secreción de interleucina-2 que la ciclosporina. Se llevó a cabo una serie de estudios de combinación de dos fármacos *in vitro*. El WS-635 exhibió actividad antivírica sinérgica con interferón alfa-2b y actividad antivírica aditiva con ribavirina. Se demostró que el WS-635 estaba biodisponible por vía oral en múltiples especies animales y produjo concentraciones en sangre e hígado del fármaco original que superaban la dosis efectiva del 50 % determinada en el ensayo de replicón bicistrónico derivado de conlb. Estos resultados sugieren que el WS-635 justifica una investigación adicional como agente terapéutico novedoso para el tratamiento de individuos con infección crónica de VHC.

Cada año, más de 312 millones de pacientes en todo el mundo se someten a cirugía con anestesia. La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es una de las complicaciones postoperatorias más comunes en pacientes geriátricos. Tienen efectos adversos independientes sobre la morbilidad a largo plazo, la mortalidad, el coste de la atención sanitaria y la calidad de vida.

La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es una complicación común, especialmente en ancianos, después de una cirugía cardíaca o no cardíaca (por ejemplo, una artroplastia de cadera) con anestesia general. La DCPO es un trastorno que incluye un deterioro de la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento de la información. Puede ser crónica y devastadora para la recuperación postoperatoria de los pacientes. Hay más de 2,5 millones de tales procedimientos quirúrgicos anualmente en Norteamérica con una incidencia de la DCPO de más del 30 %.

Ahora hay evidencia sustancial de que muchos pacientes de edad avanzada experimentan un deterioro cognitivo después de una operación. En un ensayo prospectivo, aleatorizado de anestesia general frente a epidural con sedación para la artroplastia total de rodilla en pacientes >70 años, el rendimiento cognitivo, según lo evaluado mediante pruebas psicométricas, fue peor que el valor preoperatorio basal en el 4-6 % de los pacientes seis meses después de la anestesia y la cirugía. Otro gran estudio internacional, prospectivo, controlado demostró una disfunción cognitiva en el 9,9 % de los pacientes tres meses después de la operación, mientras que solo aproximadamente el 3 % de los controles de la misma edad estaban deteriorados de manera similar. Entre los pacientes mayores de 75 años, el 14 % tenía una disfunción cognitiva persistente después de la anestesia general y la cirugía.

Por otra parte, un estudio reciente de Wilder *et al.* investigó a más de 5000 niños e informó de que los niños que tuvieron una exposición temprana a la anestesia tenían un mayor riesgo de desarrollar una discapacidad de aprendizaje. Si bien no hay evidencia directa de una relación causal entre la administración de anestesia y los resultados posteriores relacionados con el aprendizaje, el riesgo de desarrollar una discapacidad de aprendizaje aumenta con una mayor duración acumulada de la exposición a la anestesia. Otro estudio piloto de Kalkman *et al.* también ha expuesto que los niños que se sometieron a cirugía y anestesia con menos de 2 años podían tener un mayor riesgo de desarrollar un comportamiento desviado más adelante en la vida. Estos hallazgos exponen que la anestesia puede ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo posterior de una discapacidad de aprendizaje y un comportamiento desviado.

De hecho, no existe aún ninguna opción de tratamiento adecuada para este angustioso evento postquirúrgico y postanestésico. Incluso la llegada de medicamentos anestésicos de acción corta más nuevos no alivia los efectos postanestésicos en los pacientes. Como la incidencia de DCPO sigue siendo alta y tal trastorno es devastador para el descubrimiento postoperatorio de los pacientes, sería una necesidad urgente el descubrimiento de la neuropatogénesis de la DCPO y, por lo tanto, las intervenciones terapéuticas para la DCPO para reducir el coste sanitario y mejorar la gestión de la calidad de vida. Por ello, existe una gran necesidad de métodos simples y efectivos para prevenir y/o tratar la DCPO.

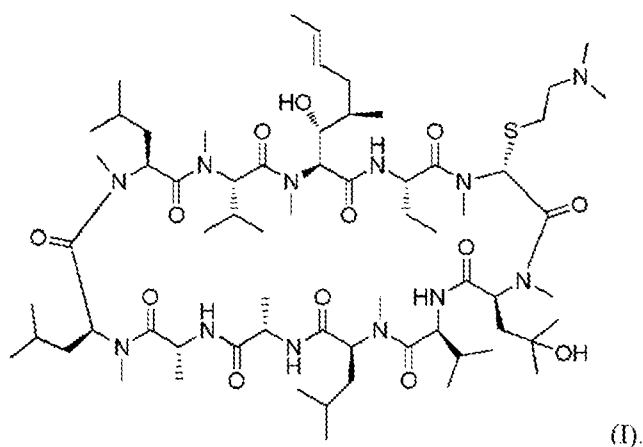
NI CHENG *ET AL*: "Isoflurane induced cognitive impairment in aged rats through hippocampal calcineurin/NFAT signaling", *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS*, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 460, n.º 4, 1 de abril de 2015, divulga que la inhibición farmacológica de la calcineurina (CaN) por la ciclosporina A (CsA) atenúa notablemente la señalización aberrante de CaN/NFATc4 inducida por isoflurano en el hipocampo, y recupera el aprendizaje espacial relevante y el deterioro de la memoria en ratas viejas. El estudio sugiere la señalización de CaN/NFAT del hipocampo como el mecanismo aguas arriba del deterioro cognitivo inducido por isoflurano, y proporciona una diana terapéutica potencial y posibles métodos de tratamiento para la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO).

Sumario de la divulgación

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia objeto que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos, solamente. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En el proceso de investigación y desarrollo, los inventores descubrieron sorprendentemente que el WS-635 podía atenuar significativamente el deterioro cognitivo inducido por isoflurano en ratones. Los inventores investigaron adicionalmente que el WS-635 se podía usar para tratar la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO). El WS-635 como principio activo de los agentes terapéuticos para la disfunción cognitiva postoperatoria no tiene efectos inmunodepresores y tiene menos efectos tóxicos. Asimismo, el WS-635 tiene mejor estabilidad, farmacocinética, etc., y ya se ha demostrado que el WS-635 es más eficaz en el tratamiento de la DCPO.

Específicamente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, prevención o reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



En el proceso de investigación y desarrollo, los inventores descubrieron sorprendentemente que el WS-635 podía atenuar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía en ratones de una manera dependiente de la dosis sin afectar a la potencia de los anestésicos. Además, los inventores descubrieron sorprendentemente que el WS-635 podía atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles cerebrales de IL-6, ROS, ATP, sinaptofisina y PSD-95. De acuerdo con los ejemplos de la presente divulgación, dicho compuesto de fórmula (I) puede recuperar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía y tiene un efecto asombrosamente bueno en la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria.

En una realización, la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de menos de aproximadamente 900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg.

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día.

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día como dosis única.

En una realización, el compuesto se administra mediante una vía seleccionada entre el grupo que consiste en la vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, de administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal.

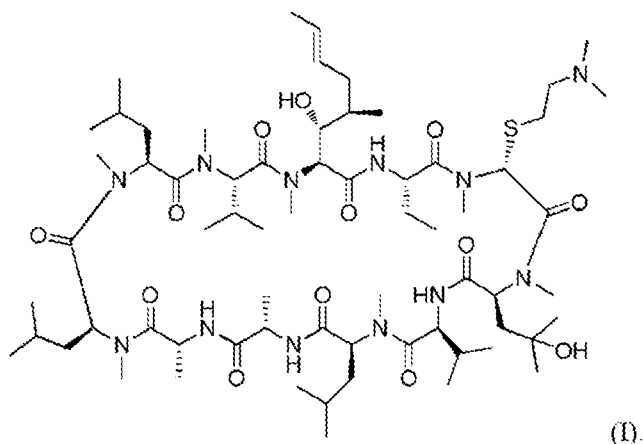
En una realización, el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

En una realización, el compuesto se administra en forma de comprimido, cápsula o inyección.

En una realización, el compuesto se administra en combinación con uno o más de otros agentes usados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

En una realización, el otro agente se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos un miembro de las coenzimas, tal como la coenzima Q₁₀.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento, la prevención o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en un sujeto que lo necesita,



Tal como se ha descrito anteriormente, dicho compuesto de fórmula (I) puede recuperar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía y tiene un efecto asombrosamente bueno en la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria sin afectar a la potencia de los anestésicos.

En una realización, la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de menos de aproximadamente 900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente

900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg.

5

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día.

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día como dosis única.

10 En una realización, el compuesto se administra mediante una vía seleccionada entre el grupo que consiste en la vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, de administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal.

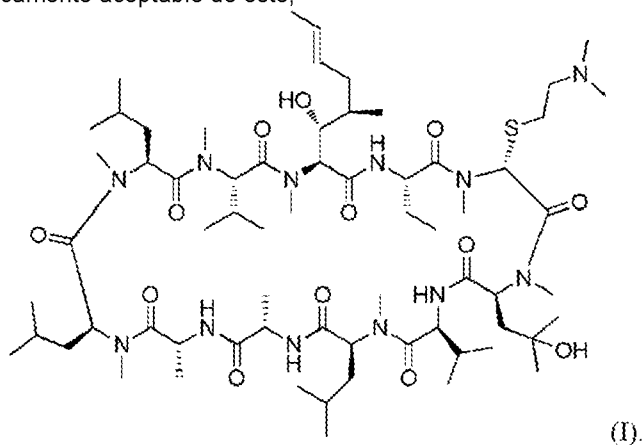
15 En una realización, el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

En una realización, el compuesto se administra en forma de comprimido, cápsula o inyección.

20 En una realización, el compuesto se administra en combinación con uno o más de otros agentes usados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

En una realización, la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

25 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



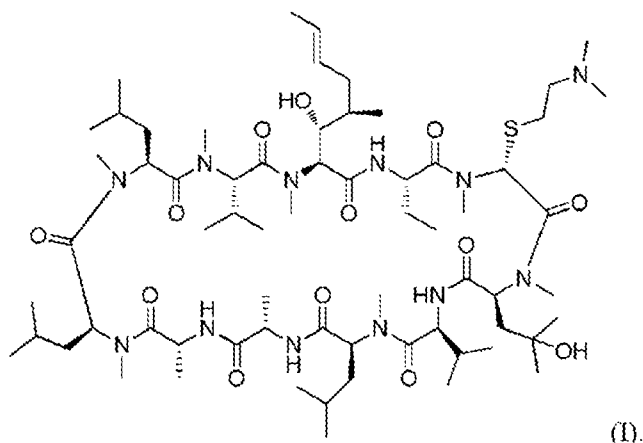
30 En una realización, la composición se formula en una forma de dosis única en donde dicha forma de dosis única comprende menos de 900 mg del compuesto I.

En una realización, dicha dosis única comprende además uno o más de otros agentes utilizados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

35

En una realización, el otro agente se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos un miembro de las coenzimas tal como la coenzima Q₁₀.

40 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este en el tratamiento, la prevención o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en un sujeto que lo necesita,



En una realización, la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas previas a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto en las 24 horas siguientes a la operación.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de menos de aproximadamente 900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 a aproximadamente 900 mg.

En una realización, el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg.

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día.

En una realización, el compuesto se administra 1 vez al día como dosis única.

En una realización, el compuesto se administra mediante una vía seleccionada entre el grupo que consiste en la vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, de administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal.

En una realización, el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

En una realización, el compuesto se administra en forma de comprimido, cápsula o inyección.

En una realización, el compuesto se administra en combinación con uno o más de otros agentes usados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

En una realización, la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el diagrama del diseño experimental (ensayo del laberinto de Barnes);
 la figura 2 muestra el diagrama del diseño experimental (ensayo del condicionamiento del miedo);
 la figura 3 muestra que el WS-635 es capaz de atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles de PSD-95 y sinaptofisina en la corteza (Análisis de transferencia de Western - corteza);
 la figura 4 muestra que el WS-635 es capaz de atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles de PSD-95 y sinaptofisina en el hipocampo (Análisis de transferencia de Western - hipocampo);
 La figura 5 muestra que el WS-635 es capaz de atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles cerebrales de ATP (corteza e hipocampo);
 las figuras 6A-6D muestran que el WS-635 es capaz de atenuar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía

en ratones (prueba de condicionamiento del miedo, dosis de 52,8 mg/kg);
 las figuras 7A-7J muestran que el WS-635 es capaz de atenuar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía
 en ratones (prueba del laberinto de Barnes, dosis de 26,4 mg/kg y 13,2 mg/kg);
 la figura 8 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con isoflurano que comparan los tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina (promedio
 de resultados en la figura 9);
 la figura 9 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con isoflurano con tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina el día D1, D3 y D5;
 La figura 10 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con sevoflurano que comparan los tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina (promedio
 de resultados en la figura 11);
 la figura 11 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con sevoflurano con tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina el día D1, D3 y D5;
 la figura 12 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con desflurano que comparan los tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina (promedio
 de resultados en la figura 13);
 la figura 13 muestra los resultados de la evaluación del reflejo de enderezamiento de ratones después de la
 anestesia con desflurano con tratamientos de WS-635 + DMSO, DMSO y solución salina el día D1, D3 y D5.

Descripción de la divulgación

Definiciones y terminología general

A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran
 en las estructuras y fórmulas adjuntas.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento
 tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente
 invención.

Los artículos gramaticales "un", "uno", "una", "el" y "la", como se usa en el presente documento, se pretende que
 incluyan "al menos uno" o "uno o más", a menos que se indique lo contrario en el presente documento o sea claramente
 contradicho por el contexto. Por lo tanto, los artículos usados en el presente documento hacen referencia a uno o más
 de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. Por ejemplo, "una realización" se refiere a
 uno o más realizaciones.

El término "comprende" es una expresión abierta, significa comprender los contenidos divulgados en el presente
 documento, aunque no excluyen otros contenidos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos
 compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico,
 adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica
 u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso
 previsto.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el
 presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M.
 Berge *et al.*, describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-
 19. Algunos ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables y no tóxicas incluyen sales de un grupo
 amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido
 sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido
 tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido malónico, o usando otros métodos utilizados en la técnica, tales como
 intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato,
 aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato,
 ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato,
 glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato,
 lactato, laurato, laurilsulfato, malato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato,
 pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, *p*-
 toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales
 alcalinos, metales alcalinotérreos, sales de amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención también prevé la cuaternización
 de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Mediante
 dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite. Sales de metales
 alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales
 farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y
 amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o
 sulfonato de arilo.

El término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina y una mezcla de estos. El término

5 "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

El término "hidrato" se puede usar cuando dicho disolvente es agua. En una realización, una molécula de agua está asociada a una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un hidrato. En otra realización, más de una molécula de agua puede estar asociada a una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un dihidrato. En otra realización más, menos de una molécula de agua puede estar asociada a una molécula de los compuestos divulgados en el presente documento, tal como un hemihidrato. Además, todos los solvatos de la invención conservan la eficacia biológica de la forma no hidratada de los compuestos divulgados en el presente documento.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento que puede provocar la respuesta biológica o médica (tal como reducir o inhibir la actividad de una enzima o proteína, o mejorar los síntomas, disminuir los trastornos, ralentizar o retrasar el desarrollo de enfermedades y similares).

20 **Composición farmacéutica del compuesto y preparaciones y administración**

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones farmacéuticas comprenden además al menos un portador, un adyuvante o un excipiente

25 farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Portadores, adyuvantes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel H. C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004), Williams & Wilkins, Filadelfia; Gennaro *et al.*, *Remington: The Science and practice of Pharmacy* (2000) Lippincott,

30 Williams & Wilkins, Filadelfia; y Rowe RC, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago.

Como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que interviene para dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se combinan, de modo que se eviten tales interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y darían como resultado composiciones farmacéuticamente inaceptables. Adicionalmente, cada excipiente debe ser, por supuesto, de una pureza suficientemente elevada para que sea farmacéuticamente aceptable.

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma farmacéutica particular seleccionada. Adicionalmente, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden seleccionar para una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar el porte o el transporte del compuesto de la invención una vez administrado al paciente desde un órgano o una parte del organismo, a otro órgano u otra parte del organismo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para usar en la invención. Adicionalmente, existe una serie de recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company),

The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

En Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se divulgan diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

En determinadas realizaciones, el sujeto en riesgo de DCPO es un niño o un anciano. En diversas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Los métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar en proximidad temporal a la anestesia general. Con respecto a la anestesia general, se pueden usar anestésicos inhalatorios y anestésicos intravenosos con los métodos de la invención. Ejemplos no limitantes de anestésicos inhalatorios incluyen éteres tales como éter dietílico, metoxipropano, éter vinílico, éteres halogenados, por ejemplo, desflurano, enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano; haloalcanos, tales como cloroformo, halotano, tricloroetileno, ciclopropano, etileno, óxido nitroso, sevoflurano, xenón, isoflurano deuterado, hexafluoro-*t*-butil-difluorometil éter, análogos deuterados de metoxiflurano, sevoflurano deuterado y otro anestésico inhalatorio divulgado en las patentes de Estados Unidos. Cualquiera de los anestésicos inhalatorios se pueden usar solos o combinados con otros medicamentos para mantener la anestesia. Por ejemplo, el óxido nitroso se puede usar en combinación con otros anestésicos inhalatorios. En consecuencia, en algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar a un sujeto en proximidad temporal a al menos uno o una combinación de anestésicos de isoflurano, desflurano, sevoflurano o propofol.

Los compuestos de la invención se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para formas farmacéuticas orales. En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para formas farmacéuticas inhalatorias. En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para formas farmacéuticas de administración nasal. En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para formas farmacéuticas transdérmicas. En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para formas farmacéuticas de administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en forma de comprimidos, comprimidos triturados, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de múltiple compresión o comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo por tanto los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos rodeados por una capa de azúcar, lo que puede ser beneficioso para ocultar sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que están recubiertos con una capa o película fina de un material hidrosoluble. Los recubrimientos de película incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos de múltiple compresión son comprimidos preparados mediante más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos a presión o recubiertos en seco.

Las formas de dosificación del comprimido se pueden preparar a partir del principio activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solo o en combinación con uno o más portadores o excipientes que se describen en el presente documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que se pueden preparar a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La

cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga en seco (CCS), consiste en dos secciones, una se desliza sobre la otra, encerrando totalmente, por tanto, el principio activo. La cápsula elástica blanda (CEB) es una cubierta blanda, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Son conservantes adecuados los que se describen en el presente documento, incluyendo metil y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas que se proporcionan en el presente documento pueden encapsularse en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos con n.ºs 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también pueden recubrirse, como saben los expertos en la materia, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos no acuosos o un disolvente, un agente emulsionante y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquil inferior) acetal de un aldehído alquílico inferior, por ejemplo, dietil acetal de acetaldehído; y un disolvente miscible con agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones claras, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que ha de medirse convenientemente para la administración.

Se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que se puede preparar para una forma farmacéutica adaptada para la administración a un paciente por inhalación, por ejemplo, como un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una composición en solución. En una realización, la invención se refiere a una forma farmacéutica adaptada para la administración a un paciente por inhalación como un polvo seco. En una realización, la invención se refiere a una forma farmacéutica adaptada para la administración a un paciente por inhalación como un polvo seco. Las composiciones en polvo seco para la administración al pulmón mediante inhalación comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en forma de un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono, di y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse mediante, por ejemplo, micronización y molienda. En general, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se puede definir por un valor D_{50} de aproximadamente 1 a 10 micrómetros (por ejemplo, medido difracción láser).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos previstos para el contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde el parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Las pomadas, cremas y geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Tales bases pueden incluir, por tanto, por ejemplo, agua y/o aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que se pueden usar de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárilico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abejas, derivados de carboxipolimetileno y celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspártamido-fenol u óxido de polietileno polilisisna, sustituidos con radicales palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en el presente documento, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal,

intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse en cualesquier formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, citado anteriormente).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes formadores de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse para la administración de una dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden coformularse con otros principios activos que no afecten a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

En una realización, los métodos terapéuticos divulgados en el presente documento comprenden administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad segura y eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la invención. Cada ejemplo divulgado en el presente documento comprende tratar los trastornos o enfermedades anteriores administrando a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad segura y eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la invención.

En una realización, el compuesto de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de este se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica y la administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral o la transdérmica, y normalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación en la piel al igual que la administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. En una realización, el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este se puede administrar por vía oral. En una realización, el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este se puede administrar por inhalación. En una realización adicional, el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este se puede administrar por vía intranasal.

En una realización, el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo determinado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, se administra una dosis una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta conseguir el efecto terapéutico deseado o de forma indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida, las cuales pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Adicionalmente, los regímenes de dosificación adecuados, que incluyen la duración de la administración de dichos regímenes, para el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de este dependen del trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando, la edad y el estado físico del paciente que se está tratando, el historial médico del paciente que se está tratando, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes dada la respuesta individual de un paciente al régimen de dosificación o en el tiempo a medida que el paciente individual necesite un cambio.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos distintos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por separado, mediante una vía de administración igual o diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopirlidona, imidazopiridina, pirazolopirimidinas, tranquilizantes, agonistas y antagonistas de melatonina, agente melatoninérgico, benzodiazepina, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares. Por ejemplo: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, tacitina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloralbetaína, hidrato de cloral, clorodina, clomipramina, clonazepam, domperidona, metaminodiazepóxido, cloreto, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamo, diazepam, cloralsalicilamida, ácido divalproico, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, orazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, metilfenobarbital, meprobamato, metaqualona, midafur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraaldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometacina, isopropilfenol, protriptilina, quazepam, reclazepam, rolipram, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromina, trazodona, triazol benzodiazepina, trepipam, tricetamida, fosfato de tricloroetilo, trifluoperazina, trimetozina, trimeprimina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zolpidem y las sales y composiciones de estos, y similares. Como alternativa, se pueden usar métodos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica durante la administración de los compuestos divulgados en el presente documento.

Uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas

Los compuestos WS-635 o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento son eficaces para tratar o prevenir la DCPO sin afectar a la potencia de los anestésicos.

Además del WS-635, pero que no forman parte de la presente invención, los inventores descubrieron que el alisporivir, el NIM811, el CRV431 o el NVP018 también se podían usar para tratar la DCPO. Los compuestos o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriores pueden ser eficaces para tratar o prevenir la DCPO.

Una "cantidad eficaz", "una cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéuticamente aceptable divulgados en el presente documento es una cantidad que es eficaz para tratar o reducir la gravedad de la disfunción cognitiva postoperatoria. Las composiciones complejas y farmacéuticamente aceptables se administran eficazmente en un intervalo de dosis bastante amplio. Por ejemplo, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a 900 mg por persona, los compuestos o las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar en una sola dosis o en varias dosis divididas al día. El compuesto y las composiciones, de acuerdo con el método divulgado en el presente documento, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sea eficaz para tratar o reducir la gravedad de la disfunción cognitiva postoperatoria. La cantidad exacta necesaria variará entre sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. El compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable divulgados en el presente documento se pueden administrar también con uno o más de otros agentes terapéuticos, como se ha indicado anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se puede administrar a un sujeto en las 48 horas previas a la operación o en las 24 horas previas o en las 1-24 horas previas a la operación con anestesia, y se puede administrar al sujeto en las 48 horas siguientes a la operación o en las 24 horas o en las 1-24 horas siguientes a la operación. El compuesto descrito en el presente documento se puede administrar a una dosis diaria de menos de aproximadamente 900 mg, por ejemplo, a una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 900 mg, o a una dosis diaria de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 mg. El compuesto se puede administrar 1 vez al día o se puede administrar 1 vez al día como dosis única.

Además de ser útiles para el tratamiento en humanos, el WS-635 y las composiciones de este también son útiles para el tratamiento veterinario de animales tales como animales de compañía, animales exóticos y mamíferos de animales de granja. En otras realizaciones, los animales divulgados en el presente documento incluyen caballos, perros y gatos.

Ejemplos

Materiales y métodos

Anestesia y cirugía de los ratones

Se adaptaron ratones hembra C57BL/J6 de 9 meses de edad en el laboratorio durante 3 días. Los ratones se asignaron

aleatoriamente al grupo de anestesia/cirugía o al grupo de control por peso. Los ratones en el grupo de anestesia/cirugía se sometieron a una laparotomía simple con anestesia de isoflurano usando los métodos descritos en los estudios previos de los inventores (Ren Q, Peng M, Dong Y, *et al.* "Surgery plus anesthesia induces loss of attention in mice". *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:346). Específicamente, los inventores anestesiaron a cada uno de los ratones usando isoflurano al 1,4 % en oxígeno al 100 % en una cámara acrílica transparente. Quince minutos después de la inducción, los inventores sacaron al ratón de la cámara. La anestesia con isoflurano se mantuvo a través de un dispositivo de cono y se insertó una aguja de calibre 16 en el cono cerca de la nariz del ratón para controlar la concentración de isoflurano. Los inventores realizaron una incisión longitudinal en la línea media desde el xífoides hasta la sínfisis púbica proximal de 0,5 centímetros en la piel, los músculos abdominales y el peritoneo. A continuación, los inventores suturaron la incisión capa por capa con hilo de Vicryl 5-0.

Los inventores aplicaron crema EMLA (lidocaína al 2,5 % y prilocaína al 2,5 %) en el sitio de la incisión al final del procedimiento, y luego cada ocho horas hasta la eutanasia de los ratones, para tratar el dolor asociado a la incisión. El procedimiento para cada ratón generalmente duró aproximadamente diez minutos, y los inventores volvieron a colocar el ratón en la cámara de anestesia durante un periodo de hasta dos horas para recibir el resto de la anestesia que consistía en isoflurano al 1,4 % en oxígeno al 100 %. Los inventores mantuvieron la temperatura rectal de los ratones a $37 \pm 0,5$ °C durante la anestesia/cirugía usando el Sistema de control de temperatura de CC (FHC, Bowdoinham, Maine). Los inventores devolvieron a los ratones a su jaula de origen con comida y agua disponibles *ad libitum* después de recuperarse de la anestesia. Los ratones del grupo de control se colocaron en sus jaulas de origen con aire ambiente normal durante dos horas, lo que era consistente con la condición de pacientes no quirúrgicos. Los estudios previos de los inventores encontraron que ni la cirugía ni la anestesia con isoflurano al 1,4 % alteraron significativamente la presión sanguínea, o los valores de gas en sangre de los ratones. La EMLA podía tratar el dolor asociado a la cirugía en los ratones.

Tratamiento con WS-635.

El WS-635 (también conocido como SCY-635) se disolvió en aceite de maíz con DMSO al 10 %, a cada uno de los ratones se le inyectó una solución de WS-635 a unas dosis de 52,8 mg/kg, 26,4 mg/kg o 13,2 mg/kg, respectivamente, para 0,2 ml mediante IP 30 minutos antes, 24 horas después y 48 horas después de la condición de control o la anestesia/cirugía usando agujas de 27G×1/2. Los ratones del grupo de control recibieron 0,2 ml de aceite de maíz con DMSO al 10 %.

Prueba del laberinto de Barnes.

Una semana después de la anestesia/cirugía, los animales se sometieron al laberinto de Barnes para ensayar su aprendizaje espacial y memoria. El laberinto de Barnes es una plataforma circular con 20 orificios equidistantes (SD Instruments, San Diego, CA). Un orificio está conectado a una cámara oscura denominada caja meta. Cada vez, los animales se colocaron en el centro de la plataforma y se les animó a encontrar la caja meta mediante un ruido aversivo (85 dB) y una luz brillante (200 W) proyectada sobre la plataforma. Pasaron por una fase de adquisición espacial que consistía en un entrenamiento durante 4 días con 2 intentos al día, 3 minutos por intento y 15 minutos entre cada intento. La latencia y el número de errores para encontrar la caja meta durante cada intento se registraron con la ayuda del sistema de seguimiento de vídeo ANY-Maze.

El diagrama del diseño experimental se muestra en la figura 1.

Prueba de condicionamiento del miedo (FCT o *Fear Conditioning Test*)

El FCT se realizó como los descritos por Saab *et al.* con modificación. Específicamente, los ratones WT (de 8 meses de edad) se asignaron aleatoriamente al grupo de anestesia o al de control. El emparejamiento en el FCT (Stoelting Co., Wood Dale, IL) se realizó dos horas después de la anestesia con isoflurano o desflurano. A cada ratón se le permitió explorar la cámara de FCT durante 180 segundos antes de la presentación de un tono pulsante de 2 Hz (80 dB, 3600 Hz) que persistió durante 60 segundos. Al tono le siguió inmediatamente una descarga suave en el pie (0,8 mA durante 0,5 segundos). La primera prueba de contexto se realizó 30 minutos después del final del emparejamiento. Se permitió a cada ratón que permaneciera en la cámara durante un total de 390 segundos. La función de aprendizaje y memoria en la prueba de contexto se evaluó midiendo la cantidad de tiempo que el ratón demostró un "comportamiento de paralización", que se define como una postura completamente inmóvil excepto para los esfuerzos respiratorios durante el segundo periodo de 180 segundos.

La primera prueba de tono se realizó 90 minutos después del final del emparejamiento. Se permitió a cada ratón que permaneciera en la cámara durante un total de 390 segundos. Se presentó el mismo tono durante el segundo periodo de 180 segundos sin la descarga en el pie. La función de aprendizaje y memoria en la prueba de tono se evaluó midiendo la cantidad de tiempo que el ratón demostró un "comportamiento de paralización", definido como una postura completamente inmóvil excepto para los esfuerzos respiratorios, durante el segundo periodo de 180 segundos. La segunda y tercera pruebas de contexto y tono se realizaron a las 48 horas y 7 días después de la anestesia, respectivamente. El "comportamiento de paralización" se analizó mediante el Any-Maze (paralización en el umbral: 10; paralización fuera del umbral: 20; duración mínima de paralización: un segundo) (Stoelting). El porcentaje de

tiempo de paralización se calculó dividiendo el tiempo de paralización real por el tiempo observado (180 segundos).

El diagrama del diseño experimental se muestra en la figura 2.

5

Extracción de tejido cerebral, lisis y cuantificación de proteínas. Se usarán diferentes ratones para la extracción de tejido cerebral. Se evaluarán los niveles de interleucina-6 (IL-6) y densidad postsináptica (PSD)-95 en la corteza y el hipocampo de los ratones. Los tejidos cerebrales (corteza e hipocampo) de los ratones se extraen por decapitación inmediatamente al final de la anestesia/cirugía. Los tejidos cerebrales extraídos se homogeneizan en hielo usando

10

tampón de inmunoprecipitación (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 2 mM, Nonidet P-40 al 0,5 %) más inhibidores de la proteasa (1 mg/ml de aprotinina, 1 mg/ml de leupeptina, 1 mg/ml de pepstatina A). Los lisados se recogen, se centrifugan a 10.000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, y se cuantifican para determinar las proteínas totales mediante el kit de ensayo de proteínas de ácido bicinconínico (BCA) (Pierce, Iselin, NJ). Los tejidos cerebrales se someten a continuación a una transferencia de Western.

15

Análisis de transferencia Western. Se usó anticuerpo anti-sinaptofisina (1:50.000, Abcam, Cambridge, MA) para detectar sinaptofisina (peso molecular de 38 kDa). Se usó anticuerpo anti-PSD-95 (1:1.000, Cell Signaling, Danvers, MA) para detectar PSD-95 (95 kDa). Se usó anticuerpo anti-β-actina (1:5000, Sigma, St. Louis, MO) para detectar β-actina (42 kDa). La cuantificación de la transferencia de Western se realizó como se describe. Brevemente, la intensidad de la señal se analizó usando un programa de imágenes Bio-Rad (Hercules, CA) (Quantity One). Los inventores cuantificaron transferencias de Western en dos etapas, en primer lugar, los inventores usaron los niveles de β-actina para normalizar (por ejemplo, determinar la relación entre la PSD-95 y la cantidad de β-actina) niveles de proteína y controlar las diferencias de carga en la cantidad de proteína total. En segundo lugar, los inventores presentaron cambios del nivel de proteína en ratones en el grupo de tratamiento con WS-635 como un porcentaje de los del grupo de control. El cien por cien de los cambios del nivel de proteína se refirieron a niveles de control con fines comparativos de las condiciones experimentales.

25

Medición de ATP. Los niveles de ATP en la corteza de los ratones (N = 6 en cada grupo) se determinaron mediante el kit de ensayo colorimétrico/fluorométrico de ATP siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante (Abcam, Cambridge, MA). Brevemente, los tejidos cerebrales se colocaron en una placa de 6 pocillos durante una noche en la incubadora. Se medirá la cantidad de fluorescencia y se calcularán los niveles de ATP en las muestras experimentales a partir de la curva estándar trazada a partir de muestras que contienen una cantidad conocida de ATP.

30

Evaluación del reflejo de enderezamiento. Se adaptaron ratones hembra C57BL/J6 de 9 meses de edad en el laboratorio durante 3 días. El reflejo de enderezamiento se evaluó colocando el ratón boca arriba. Los ratones se asignaron aleatoriamente al grupo WS-635 + DMSO (n = 11), al grupo DMSO (n = 11) y al grupo de solución salina (n = 12). El WS-635 se disolvió en aceite de maíz con DMSO al 10 %, a cada uno de los ratones del grupo WS-635 + DMSO se inyectó solución de WS-635 a una dosis de 52,8 mg/kg para 0,2 ml mediante IP 30 minutos antes de la anestesia. A cada uno de los ratones del grupo DMSO se inyectó DMSO al 10 % en aceite de maíz para 0,2 ml mediante IP 30 minutos antes de la anestesia. A cada uno de los ratones del grupo de solución salina se inyectó solución salina al 0,9 % para 0,2 ml mediante IP 30 minutos antes de la anestesia. Los inventores anestesiaron a cada uno de los ratones usando isoflurano, sevoflurano o desflurano. Anestesia de cada uno de los ratones usando isoflurano de la siguiente manera: comenzando con un 0,0 % con un tamaño de etapa de 0,1 % de isoflurano telespiratorio en oxígeno al 30 %, cada etapa se mantuvo 15 minutos hasta el 1,4 %. Anestesia de cada uno de los ratones usando sevoflurano de la siguiente manera: comenzando con un 0,0 %, luego un 0,5 % y un 1,0 %, y luego con un tamaño de etapa del 0,1 % de sevoflurano telespiratorio en oxígeno al 30 %; cada etapa se mantuvo 15 minutos hasta el 2,5 %. Anestesia de cada uno de los ratones usando desflurano de la siguiente manera: comenzando con un 0,0 %, luego un 1,5 % y un 3,2 %, luego con un tamaño de etapa del 0,1 % de desflurano telespiratorio en oxígeno al 30 %; cada etapa se mantuvo 15 minutos hasta el 5,2 %. El mismo ratón recibió cada anestésico el día D1, D3 y D5.

35

40

45

50

Resultados

El WS-635 (también conocido como SCY-635) es capaz de atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles cerebrales de PSD-95 y sinaptofisina.

55

La anestesia/cirugía disminuirá los niveles de PSD-95 y sinaptofisina tanto en la corteza (como se muestra en la figura 3) como en el hipocampo (como se muestra en la figura 4). El tratamiento con 26,4 mg/kg de WS-635 mitiga estos cambios inducidos por anestesia/cirugía.

60

El WS-635 (también conocido como SCY-635) es capaz de atenuar los cambios inducidos por anestesia/cirugía en los niveles cerebrales de ATP.

La anestesia/cirugía disminuirá los niveles de ATP tanto en la corteza como en el hipocampo (como se muestra en la figura 5: A muestra los niveles de ATP en la corteza, B muestra los niveles de ATP en el hipocampo). El tratamiento con 26,4 mg/kg de WS-635 mitiga estos cambios inducidos por anestesia/cirugía.

65

El WS-635 (también conocido como SCY-635) es capaz de atenuar el deterioro cognitivo inducido por anestesia/cirugía en ratones.

El WS-635 mitigaba la reducción inducida por anestesia/cirugía del tiempo de paralización de ratones en la prueba de condicionamiento del miedo (figuras 6A-6D). Las figuras 6A-6D muestran que el isoflurano o el desflurano reducían significativamente el tiempo de paralización de los ratones en la prueba de tono del FCT 48 horas después de la anestesia/cirugía y también reducían significativamente el tiempo de paralización de los ratones en la prueba de contexto del FCT 7 días después la anestesia/cirugía. Sin embargo, el WS-635 mitigaba la reducción inducida por anestesia/cirugía del tiempo de paralización de ratones en el FCT.

El WS-635 mitigaba el aumento de la latencia de escape y la disminución de la velocidad de escape inducidos por anestesia/cirugía en la prueba de laberinto de Barnes en comparación con la condición de control (figuras 7A-7J). Las figuras 7A-7J muestran que el isoflurano o el desflurano aumentaban significativamente la latencia de escape y disminuían la velocidad de escape de los ratones en la prueba del laberinto de Barnes una semana después de la anestesia/cirugía. Sin embargo, el WS-635 mitigaba el aumento de la latencia de escape y la disminución de la velocidad de escape inducidos por anestesia/cirugía en la prueba del laberinto de Barnes.

El WS-635 (también conocido como SCY-635) no afecta a la potencia de los anestésicos.

La acción hipnótica de los anestésicos inhalatorios y el impacto del WS-635 se estimó evaluando el efecto sobre la EC50 para la pérdida del reflejo de enderezamiento (EC50-LORR). La EC50-LORR se definió como el punto medio entre la concentración más alta a la que existían los reflejos de enderezamiento y la concentración más baja a la que desaparecían los reflejos de enderezamiento en ratones.

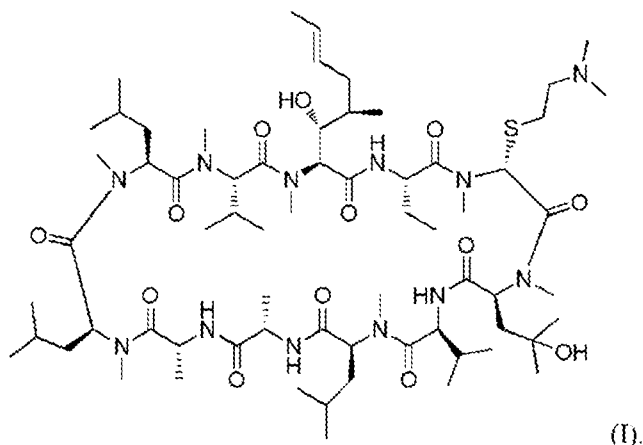
Los resultados del reflejo de enderezamiento se muestran en las figuras 8-13. Estas son curvas de concentración-respuesta de isoflurano, sevoflurano y desflurano. El eje Y representa el porcentaje de pérdida del reflejo de enderezamiento en ratones (LORR o *loss of the righting reflex*). El eje X representa la concentración de los anestésicos inhalatorios. La curva representa el porcentaje de LORR en ratones a cada concentración de anestésicos de inhalación. En donde las figuras 8 y 9 muestran los resultados de ratones después de la anestesia con isoflurano. En donde las figuras 10 y 11 muestran los resultados de ratones después de la anestesia con sevoflurano. En donde las figuras 12 y 13 muestran los resultados de ratones después de la anestesia con desflurano. El mismo ratón recibió anestésico el día D1, D3 y D5 (figuras 9, 11 y 13), se promedió la EC50-LORR de cada exposición al anestésico en cada ratón (figuras 8, 10 y 12) para evitar el impacto de las diferencias individuales en los resultados.

Las figuras 8-13 muestran que el WS-635 no afecta a la potencia de los anestésicos.

Estos datos sugieren que el tratamiento con WS-635 es capaz de mitigar el deterioro cognitivo inducido por la anestesia y la cirugía en ratones. Los resultados de los estudios en animales indican que el WS-635 tiene buenas perspectivas de aplicación clínica en el tratamiento del trastorno neurocognitivo postoperatorio en pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento, la prevención o la reducción de la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) en un sujeto que lo necesita,



2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la disfunción cognitiva postoperatoria es inducida por isoflurano, inducida por desflurano, inducida por sevoflurano o inducida por propofol.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas, preferentemente en las 24 horas, previas a la operación.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra al sujeto en las 48 horas, preferentemente en las 24 horas, siguientes a la operación.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra a una dosis diaria de menos de aproximadamente 900 mg, preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 900 mg, más preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 mg.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra 1 vez al día.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra 1 vez al día como una dosis única.

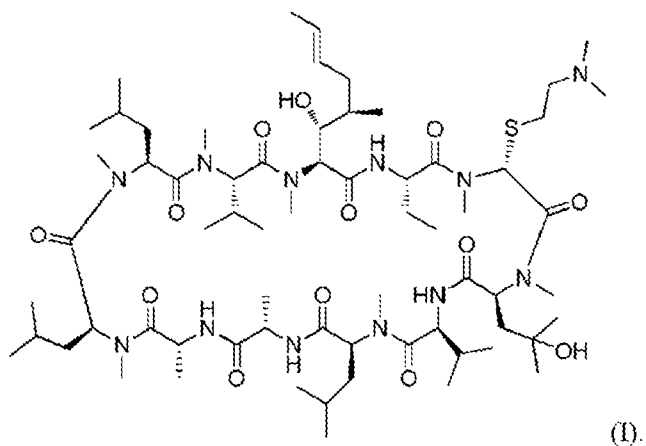
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra mediante una vía seleccionada entre el grupo que consiste en la vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, de administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra en forma de comprimido, cápsula o inyección.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más de otros agentes usados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de un estereoisómero, de un tautómero, de un N-óxido, de un solvato, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.



13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición se formula en una forma de dosis única en donde dicha forma de dosis única comprende menos de 900 mg del compuesto I.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha dosis única comprende además uno o más de otros agentes usados para la prevención, el tratamiento o la reducción de la disfunción cognitiva distintos del compuesto de fórmula I.

15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el otro agente se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos un miembro de las coenzimas, opcionalmente, en donde las coenzimas comprenden coenzima Q₁₀.

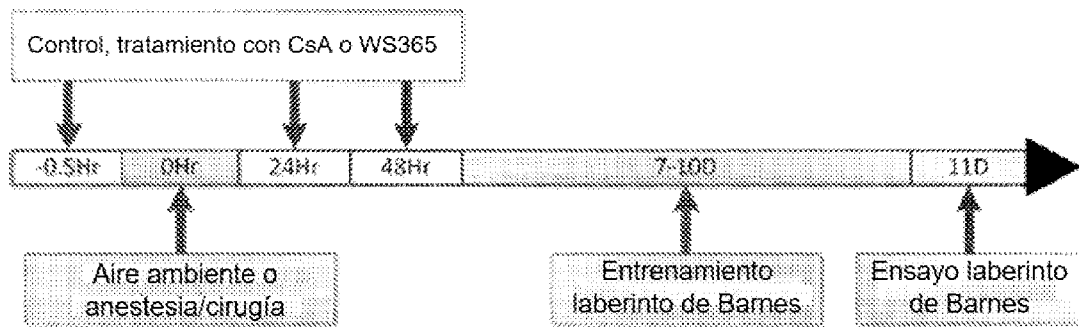


Fig. 1

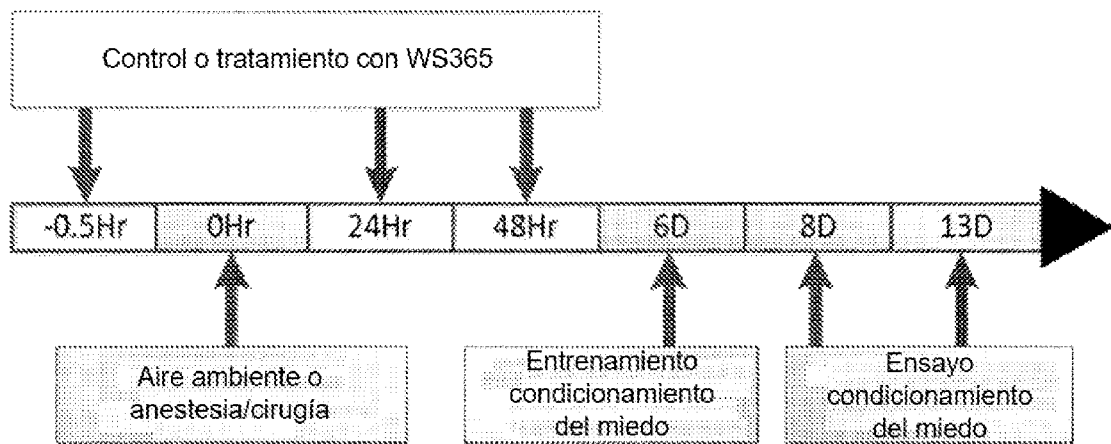


Fig. 2

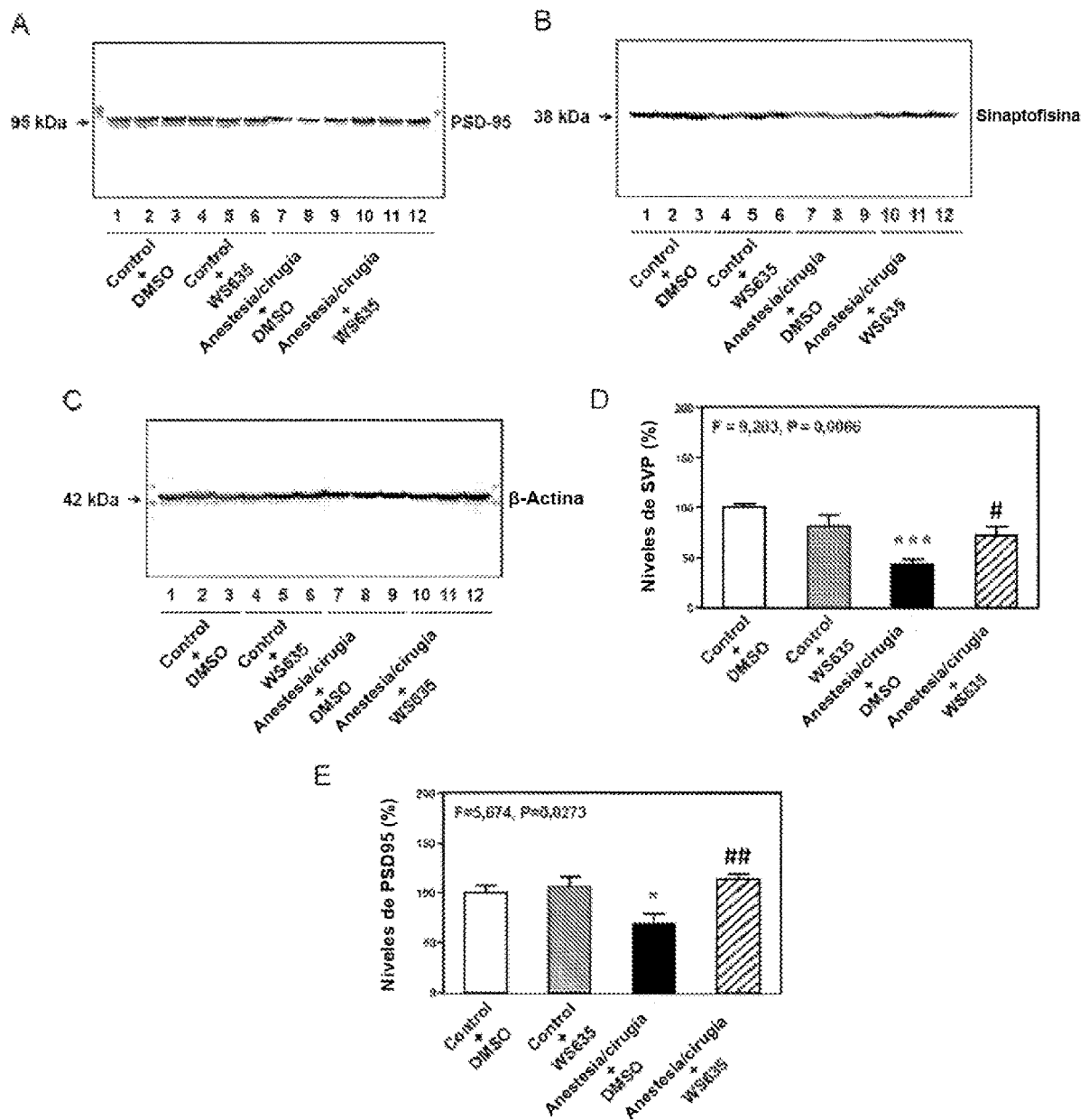


Fig. 3

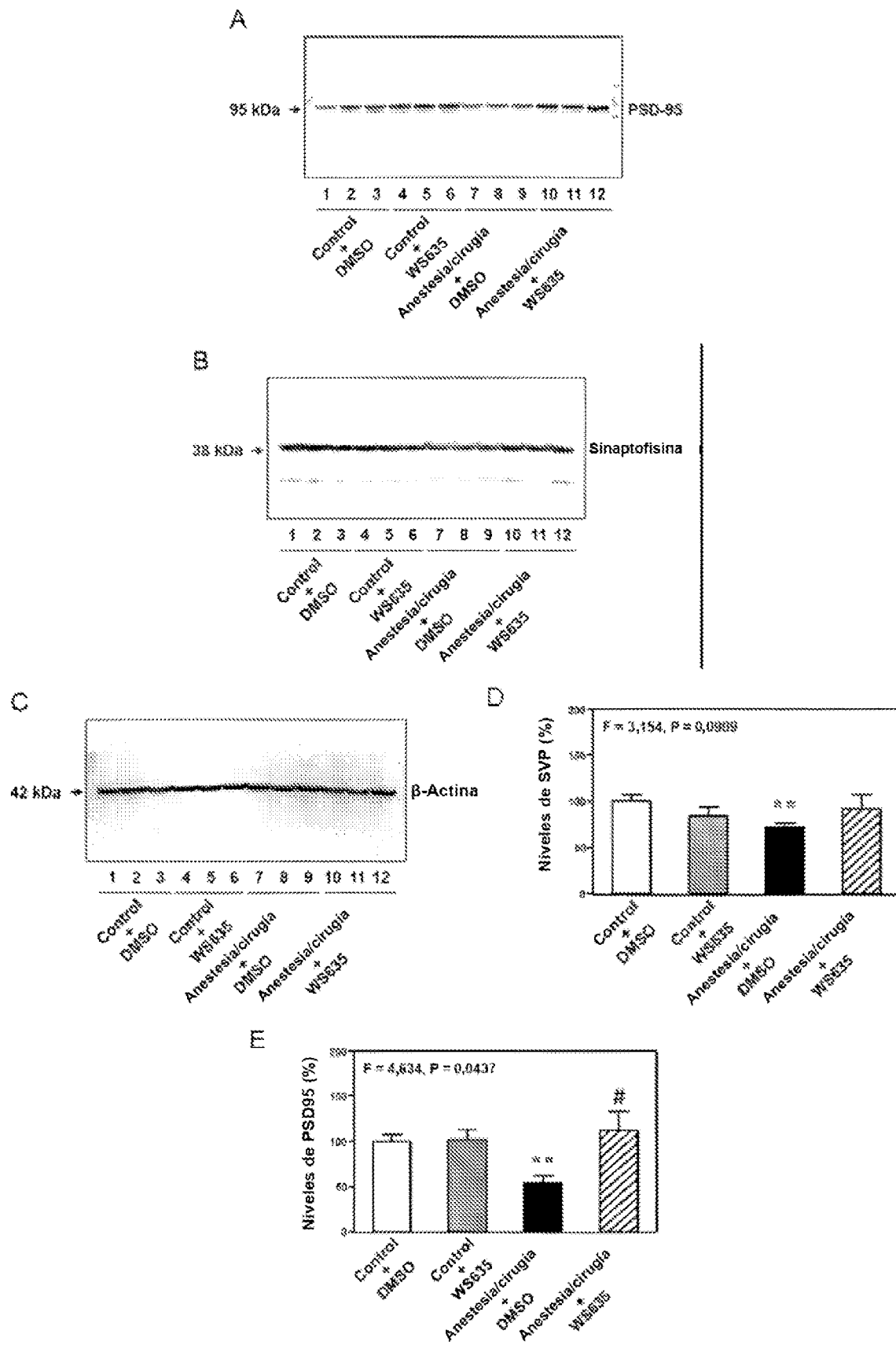


Fig. 4

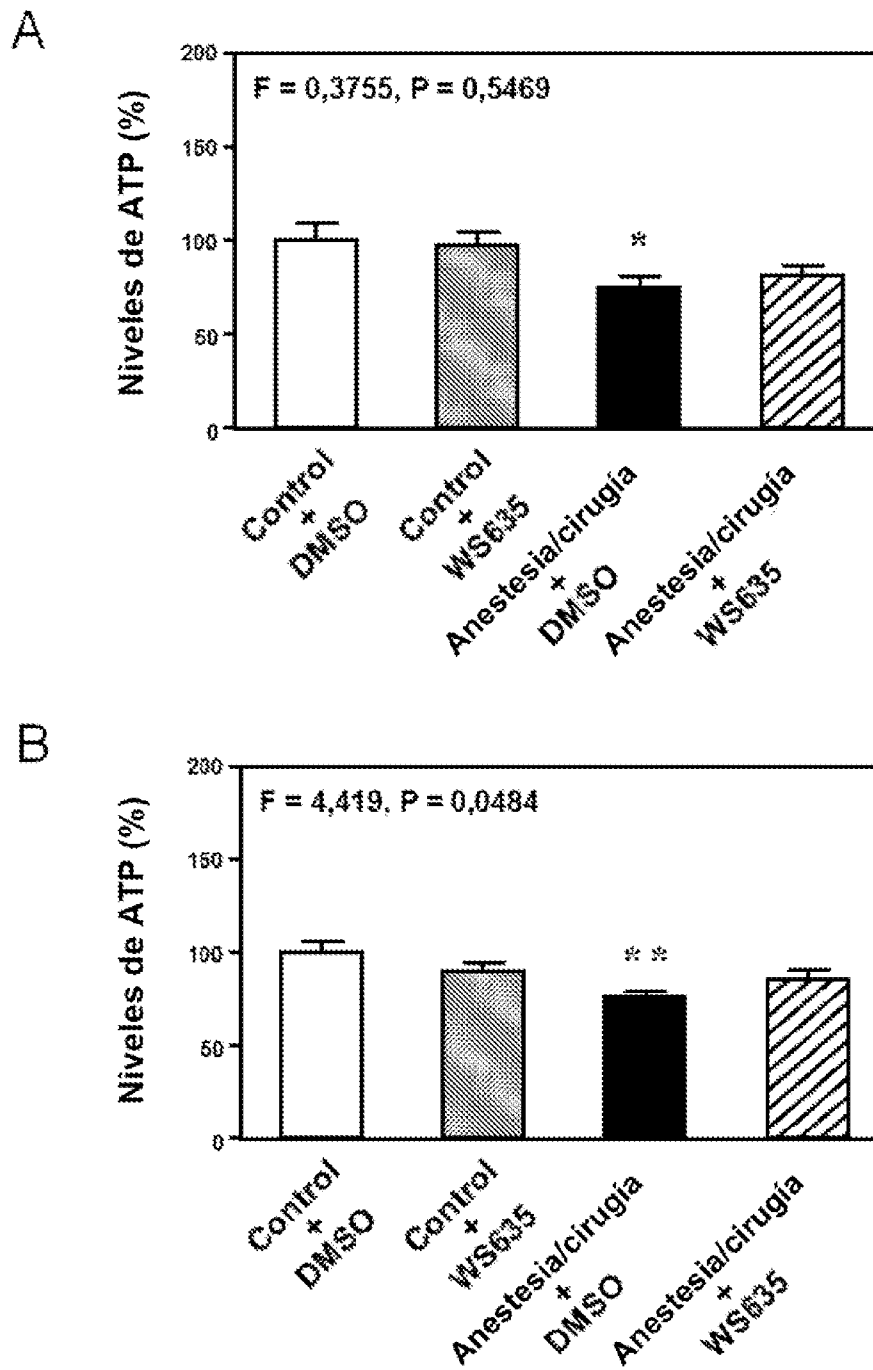


Fig. 5

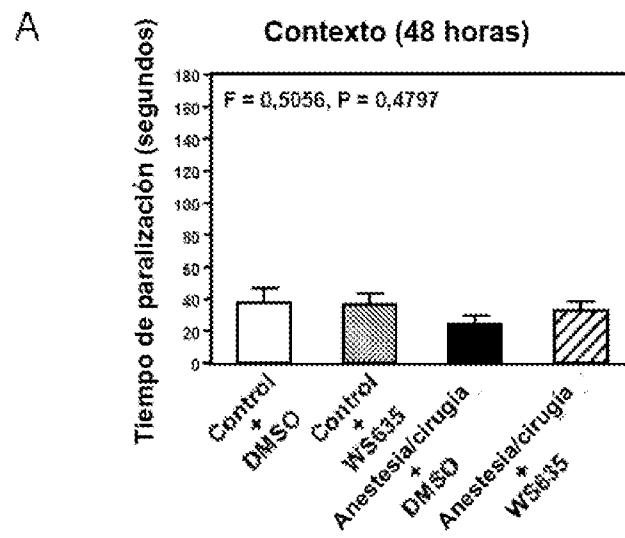


Fig. 6A

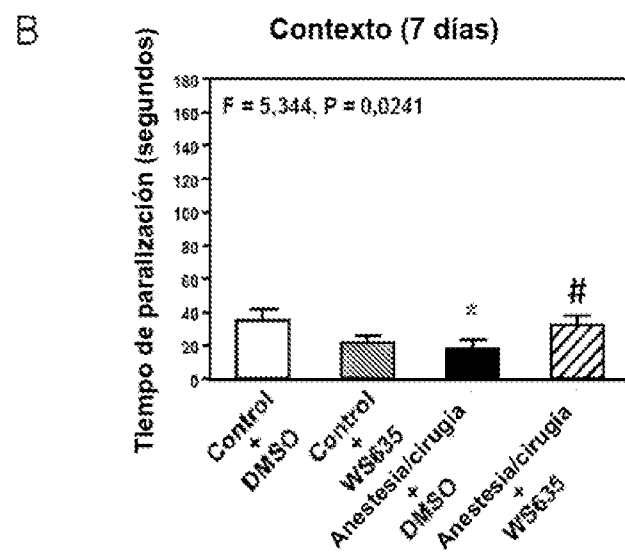


Fig.6B

C

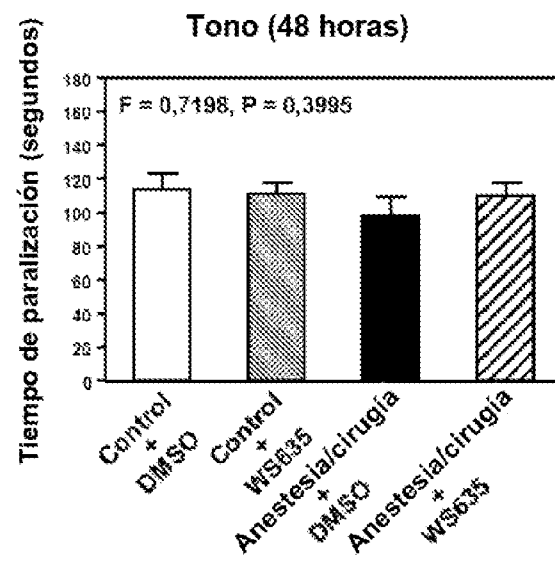


Fig.6C

D

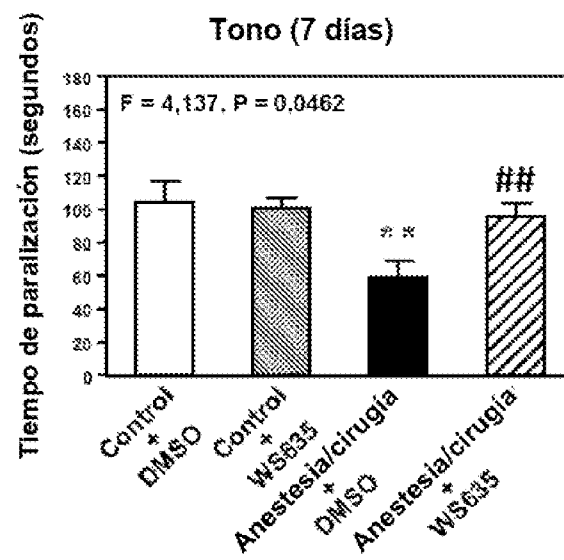


Fig. 6D

A

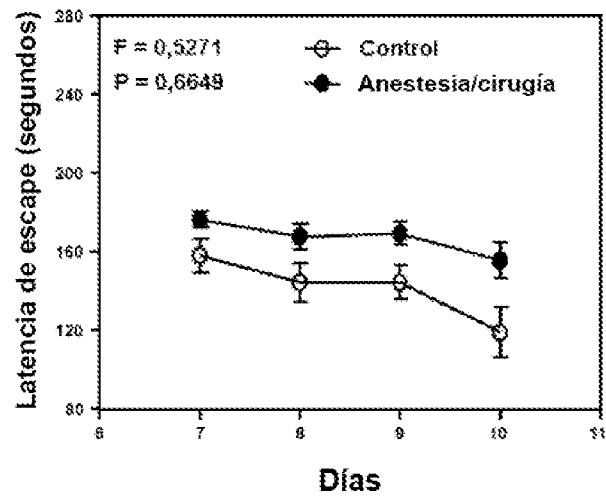


Fig. 7A

B

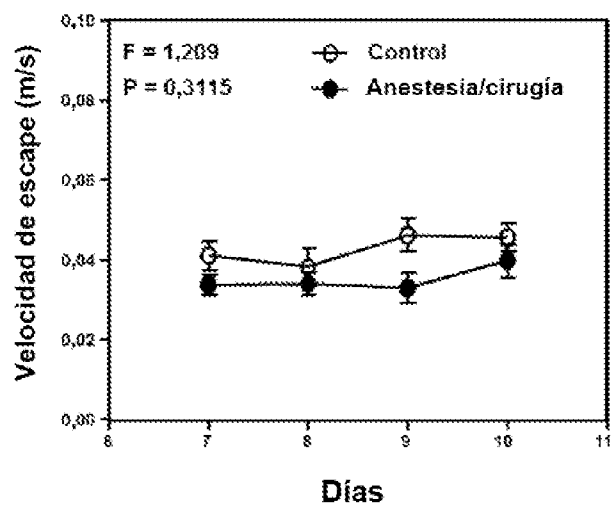


Fig. 7B

C

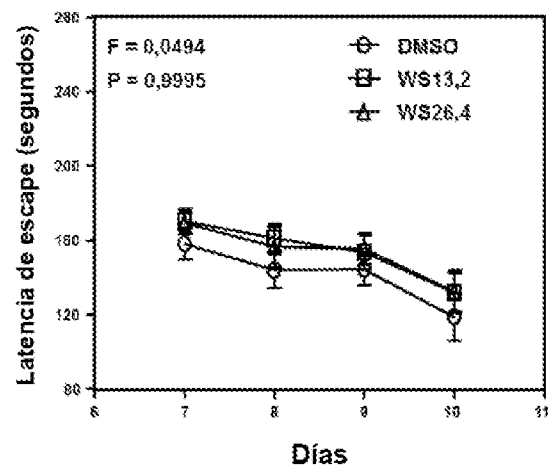


Fig. 7C

D

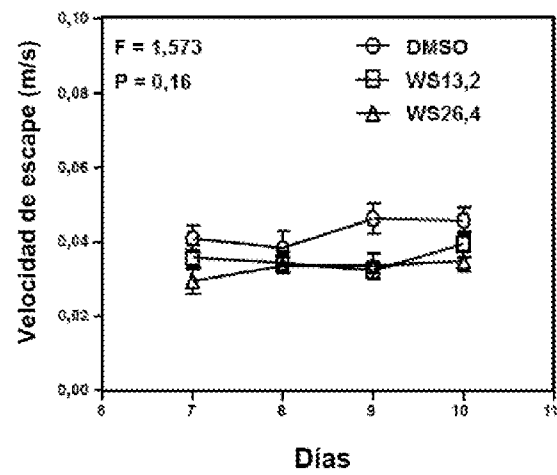


Fig. 7D

E

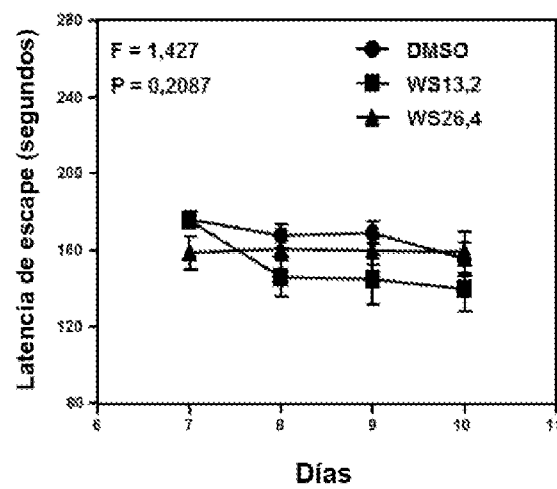


Fig. 7E

F

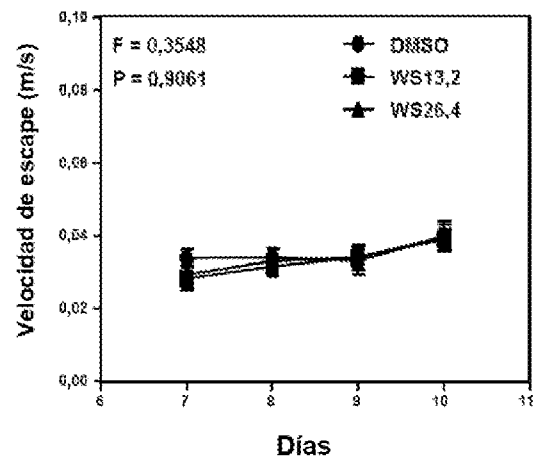


Fig. 7F

G

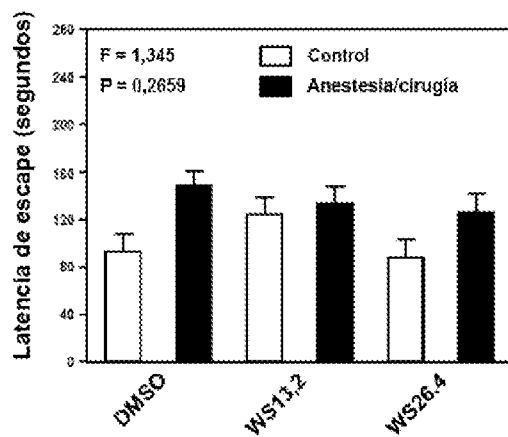


Fig. 7G

H

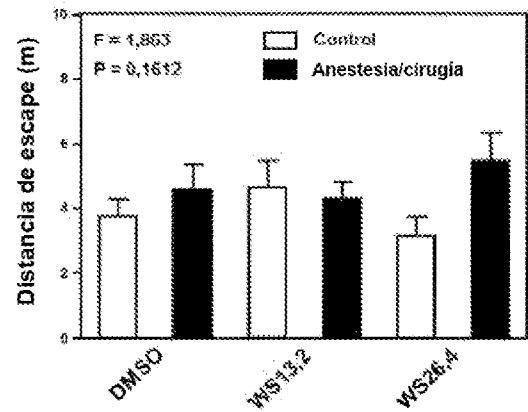


Fig. 7H

I

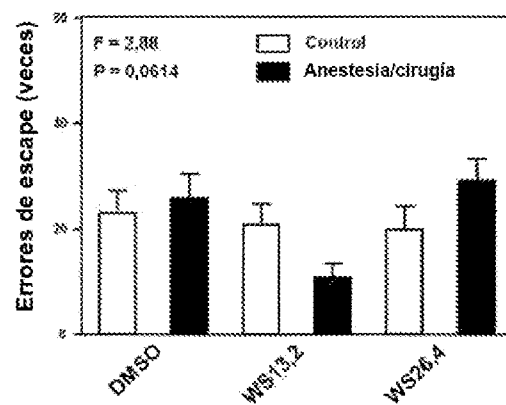


Fig. 7I

J

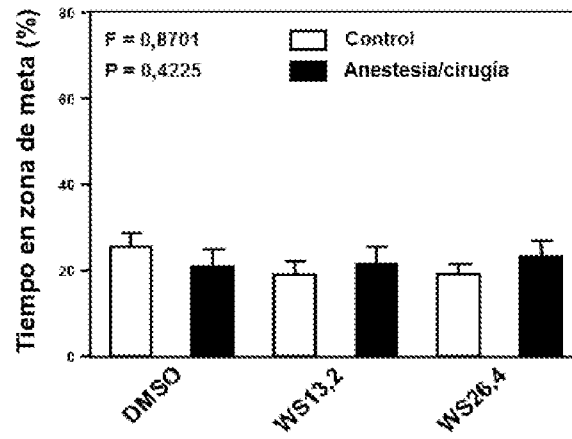


Fig. 7J

Reflejo de enderezamiento

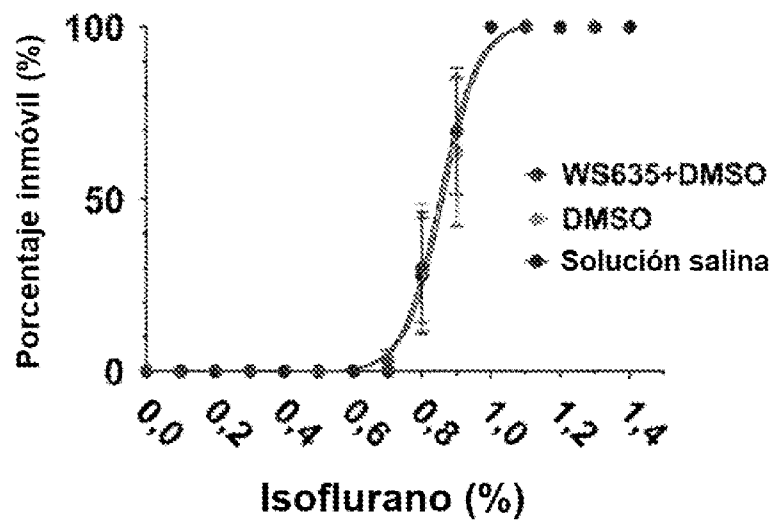
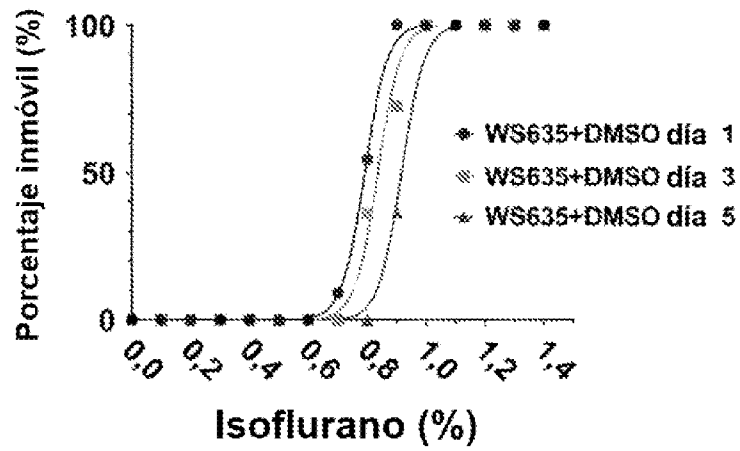
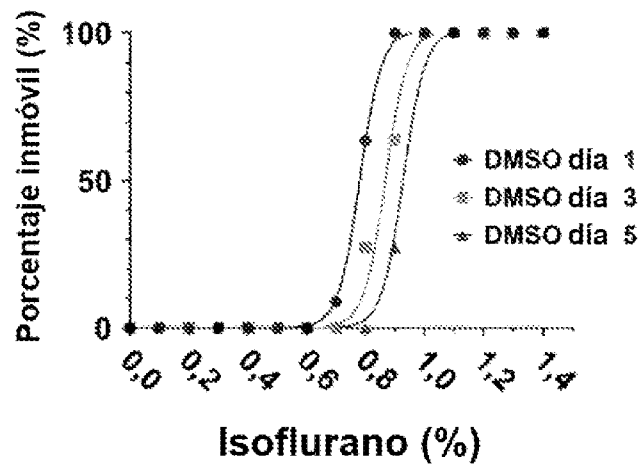


Fig. 8

Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento

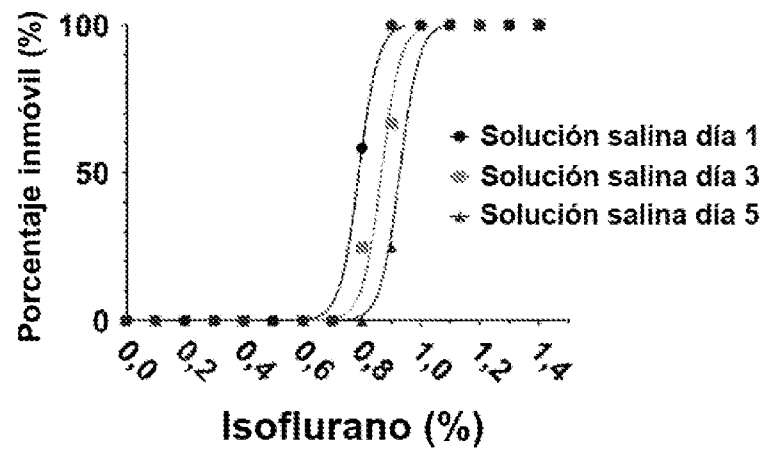


Fig. 9

Reflejo de enderezamiento

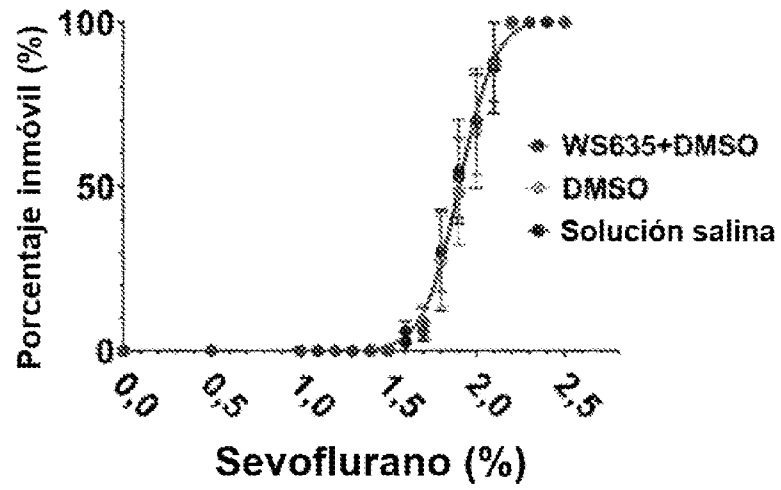
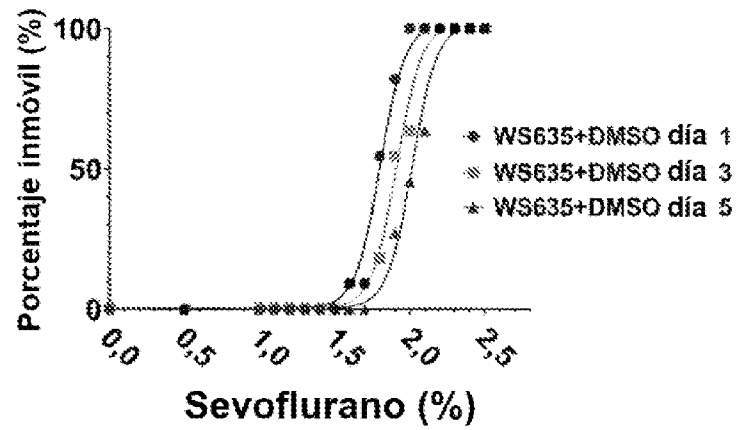
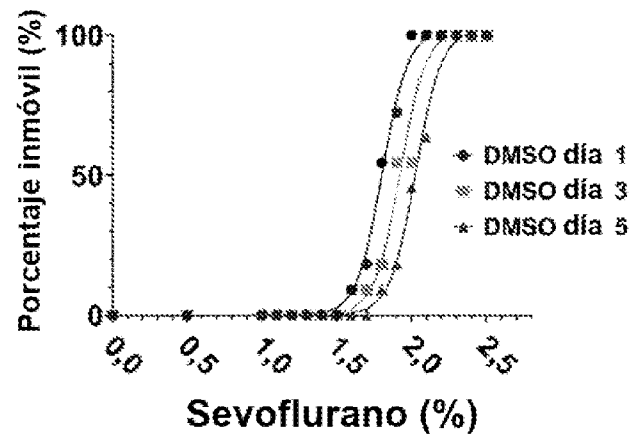


Fig. 10

Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento

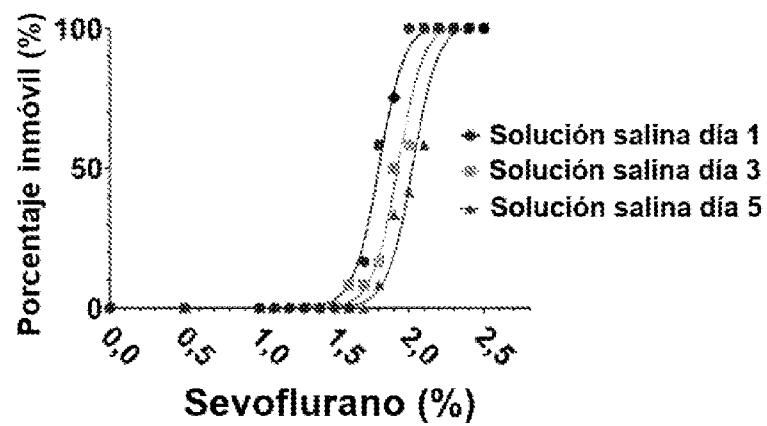


Fig. 11

Reflejo de enderezamiento

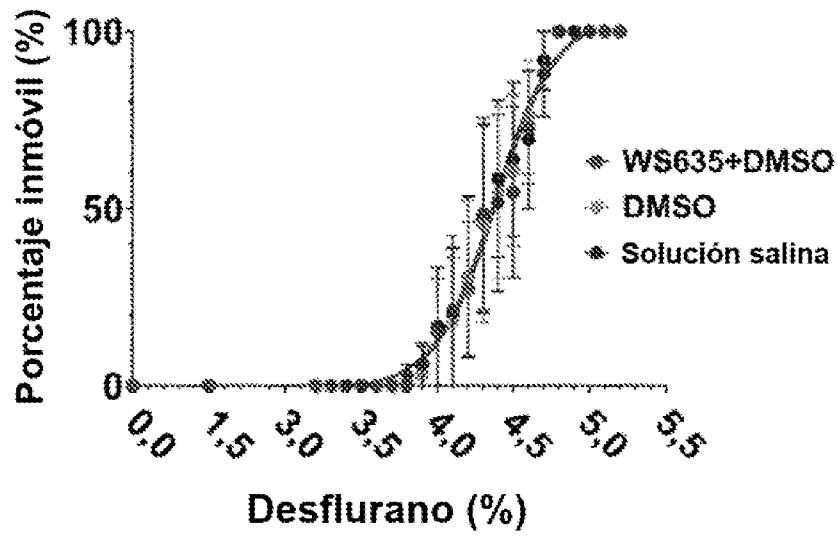
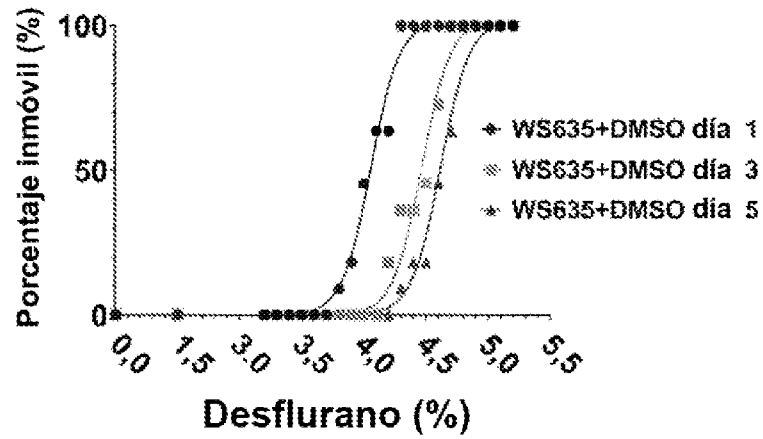
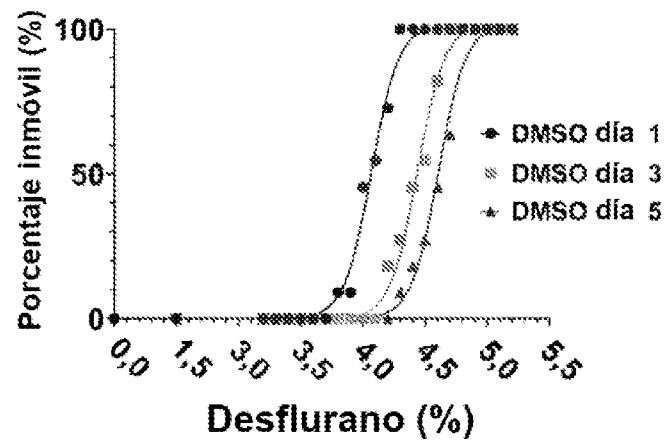


Fig. 12

Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento



Reflejo de enderezamiento

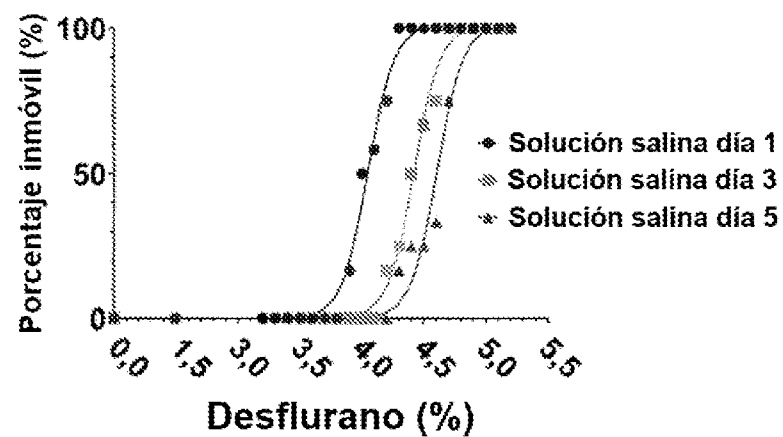


Fig. 13