Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

CSA220597

108

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

1 AÑO

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

XPEDIENTE No. 08-108264

TULO UNA FORMULACION DE POLIALCOHOL CICLOHEXANO PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE AGRECION DE PROTEINA

ASIFICACIÓN INTERNACIONAL

LICITANTE WARATAH PHARMACEUTICALS INC.

MICILIO TORONTO, ONTARIO, CANADA

DERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

OTÁ, D. C.,

Folio (1)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108264- -00000-0000
Fecha: 2008-10-09 17:21:32 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1. ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
   ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **WARATAH PHARMACEUTICALS INC.** y Joanne McLaurin (Ver folio 414) sociedad constituida y existente bajo las leyes de Canadá.

Dirección: 101 College Street,
Suite 220,
Toronto,
Ontario M5G 1L7,
Canadá

Domicilio: Toronto,
Ontario,
Canadá

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

~~1. Joanne MCLAURIN~~
~~181 Mortimer Avenue,~~
~~Toronto,~~
~~Ontario M4J 2C4,~~
~~Canada~~

1. Antonio Cruz (Ver folio 415)
89 Dunbe Road
Toronto
Ontario M5P 2T5
Canada

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CA2007/000395 Fecha: 9 de marzo de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/101353 A1 Fecha: 13 de septiembre de 2007

6 Título (54)

UNA FORMULACION DE POLIALCOHOL CICLOHEXANO PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE AGREGACION DE PROTEINA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/047

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	9 de marzo de 2006	60/780,526
US	11 de julio de 2006	60/819,864
US	26 de enero de 2007	60/897,667

9 Comprobante de pago No.: 08-75,296 **Fecha:** 22 de septiembre de 2008

2

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/101353 A1
   Descripción:
   Páginas 117 en el idioma original
   Páginas 227 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 27
   Figuras: Número (s) 22

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/101353 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/047 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CA2007/000395

(22) International Filing Date: 9 March 2007 (09.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/780,526	9 March 2006 (09.03.2006)	US
60/819,864	11 July 2006 (11.07.2006)	US
60/897,667	26 January 2007 (26.01.2007)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **WARATAH PHARMACEUTICALS INC.** [CA/CA]; 101 College Street, Suite 220, Toronto, Ontario M5G 1L7 (CA).

(71) Applicant and
(72) Inventor: **MCLAURIN, JoAnne** [CA/CA]; 181 Mortimer Avenue, Toronto, Ontario M4J 2C4 (CA).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **CRUZ, Antonio** [CA/CA]; 89 Dunloe Road, Toronto, Ontario M5P 2T5 (CA).

(74) Agents: **NADOR, Anita** et al.; McCarthy Tétrault LLP, 66 Wellington Street West, Suite 4700, Box 48, Toronto Dominion Bank Tower, Toronto, Ontario M5K 1E6 (CA).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A CYCLOHEXANE POLYALCOHOL FORMULATION FOR TREATMENT OF DISORDERS OF PROTEIN AGGREGATION

(57) Abstract: The invention provides formulations, dosage forms, and treatments comprising cyclohexane polyalcohol compounds that provide beneficial pharmacokinetic profiles in the treatment of a disorder and/or disease including a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence. In aspects of the invention, a dosage form is provided comprising an amount of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide a therapeutically effective concentration of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient. The formulation can be administered in a dose of 500, 1000, 2000, 3500, 5000 or 7000 mg of cyclohexane polyalcohol compound to achieve a mean plasma concentration profile having a mean $AUC_{0\text{-}INF}$ in µ.h/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and having a mean C_{max} in µmL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%.

WO 2007/101353 A1

A CYCLOHEXANE POLYALCOHOL FORMULATION FOR TREATMENT OF DISORDERS OF PROTEIN AGGREGATION

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates generally to formulations, dosage forms, drug delivery systems or technologies and methods suitable to produce beneficial pharmacokinetic profiles of cyclohexane polyalcohol compounds for the treatment of disorders of protein aggregation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cyclohexane polyalcohol compounds hold potential as disease modifying treatments for Alzheimer's disease (AD). When given orally to a transgenic mouse model of Alzheimer's disease (AD), cyclohexanehexol stereoisomers inhibit aggregation of amyloid β-peptide (Aβ) in the brain and ameliorate several AD-like phenotypes in the model, including impaired cognition, altered synaptic physiology, cerebral amyloid β and accelerated mortality. These effects occur regardless of whether the compounds are given prior to, or well after the onset of the AD-like phenotype. These compounds preferentially target the soluble oligomers of Aβ both *in vitro* and *in vivo*, and have no effects on amyloid precursor protein processing. (See US Published Application No. 20040204387.)

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates generally to dosage forms, formulations and methods that produce beneficial pharmacokinetic profiles of cyclohexane polyalcohol compounds, in particular scyllo-cyclohexanehexol compounds and epi-cyclohexanehexol compounds, for the treatment of a disorder and/or disease described herein, in particular a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.

In aspects, the invention provides a formulation comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound) that provides a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, following treatment.

The invention also provides a formulation intended for administration to a subject to provide a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, comprising a pure or substantially pure cyclohexane polyalcohol compound, in particular a pure or substantially pure scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, optionally together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or vehicles.

The invention also provides a formulation for the treatment of a disorder and/or disease disclosed herein comprising a therapeutically effective amount of a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, to provide a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, in a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or vehicle.

In an aspect, a formulation comprising a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, is provided which is in a form or which has been adapted for administration to a subject to provide a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, to treat a disorder and/or disease disclosed herein. In

an embodiment, a dosage form is provided such that administration of the dosage form to a subject suffering from a disorder and/or disease disclosed herein provides a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, resulting in therapeutic effects including without limitation, inhibition, reduction or reversal of one or more of Aβ fibril assembly or aggregation; Aβ toxicity; abnormal protein folding, aggregation, amyloid formation, deposition, accumulation or persistence, and/or amyloid lipid interactions; and, acceleration of disassembly of preformed fibrils, over a dosing period. In particular, the composition is in a form adapted to provide a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, that results in one or more of the following in a subject for a sustained time over a dosing period: disruption of aggregating A β or A β oligomers; increased or restored long term potentiation; maintenance of synaptic function; reduced cerebral accumulation of amyloid β; reduced deposition of cerebral amyloid plaques; reduced soluble A β oligomers in the brain; reduced glial activity; reduced inflammation, and/or reduced cognitive decline or improvement of cognitive abilities

In an aspect, the invention relates to a dosage form comprising amounts of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide effective concentrations, in particular therapeutically effective concentrations, of the compound in an environment of use or an effective dose that results in therapeutic effects in the prevention, treatment, or control of symptoms of a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence. In aspects, the environment of use is the brain, in particular extracellular or interstitial brain tissue. In other aspects, the environment of use is plasma and/or cerebral spinal fluid (CSF).

In an aspect, the invention relates to a dosage form comprising amounts of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide effective concentrations in particular therapeutically effective concentrations, of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid or an effective dose that results in therapeutic effects in the prevention, treatment, or control of symptoms of a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence. In an aspect, the invention provides a dosage form comprising an amount of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide a therapeutically effective concentration of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid or to provide at least one therapeutic effect in the prevention, treatment, or control of symptoms of a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.

In another aspect, the invention provides a dosage wherein the therapeutic effects are one or more of inhibition, reduction or reversal in the subject of one or more of Aβ fibril assembly and/or aggregation; Aβ toxicity; abnormal protein folding, abnormal protein aggregation, amyloid formation, deposition, accumulation and/or persistence, amyloid lipid interactions; and acceleration of disassembly of preformed fibrils, over a dosing period. In particular aspects, a dosage form of the invention maintains the compound within an effective plasma or CSF concentration that results in therapeutic effects in the subject.

In another aspect, the invention provides a dosage form comprising an amount of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide a therapeutically effective

concentration of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient, wherein when the formulation is administered in a dose of 500, 1000, 2000, 3500, 5000 or 7000 mg of said cyclohexane polyalcohol, a mean plasma concentration profile is achieved having a mean $AUC_{0\text{-}INF}$ in μg·h/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and having a mean C_{max} in μg/mL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%.

In another aspect, the present invention is directed to formulations comprising a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, that provides a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile, in the treatment of a disorder and/or disease characterized by amyloid deposition, more particularly Alzheimer's disease.

In an aspect, the invention is directed to a formulation or dosage form suitable for once or twice-a-day administration to treat in a subject a disorder and/or disease disclosed herein comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound in an amount effective to provide a beneficial pharmacokinetic profile, including but not limited to a sustained pharmacokinetic profile in the dosing period.

In another aspect, the invention contemplates a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, in an amount effective to maintain the compound within an effective plasma drug concentration that results in therapeutic effects in the subject.

In a further aspect, the invention provides a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, in an amount effective to maintain the compound within an effective CSF drug concentration that results in therapeutic effects in the subject.

In a further aspect, the invention provides a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, in an amount effective to maintain the compound within an effective drug concentration in the brain that results in therapeutic effects in the subject.

In another aspect, the invention relates to a sustained-release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound, which provides a beneficial pharmacokinetic profile.

The release profiles of dosage forms may exhibit different rates and durations of release and may be continuous or pulsatile. Continuous release profiles include release profiles in which a quantity of one or more pharmaceutical compounds is released continuously throughout the dosing interval at either a constant or variable rate. Pulsatile release profiles include release profiles in which at least two discrete quantities of one or more pharmaceutical compounds are released at different rates and/or over different time frames. For any given pharmaceutical compound or combination of such compounds, the release profile for a given dosage form gives rise to an associated plasma profile in a patient. When two or more components of a dosage form have different release profiles, the release profile of the dosage form as a whole is a combination of the individual release profiles and may be described generally as "multimodal." The release profile of a two-component dosage form in which each component has a different release profile may

described as "bimodal," and the release profile of a three-component dosage form in which each component has a different release profile may described as "trimodal." The overall effect of these dosage forms is to provide a substantially sustained release profile because the release profile of the dosage form as a whole is a combination of the individual release profiles.

Similar to the variables applicable to the release profile, the associated plasma profile in a patient may exhibit constant or variable blood plasma concentration levels of the pharmaceutical compounds over the duration of action and may be continuous or pulsatile. Continuous plasma profiles include plasma profiles of all rates and duration which exhibit a single plasma concentration maximum depending on, at least in part, the pharmacokinetics of the pharmaceutical compounds included in the dosage form as well as the release profiles of the individual components of the dosage form, a multimodal release profile may result in either a continuous or a pulsatile plasma profile upon administration to a patient. Preferred release profiles from pulsatile release formulations are those that are substantially continuous release profiles.

The invention also relates to a dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound which provides a zero-order or near zero-order release profile.

The invention additionally relates to dosage forms of a cyclohexane polyalcohol compound that provide release profiles that follow mechanisms other than zero order or first order kinetics, for example, but not limited to, square root of time release profiles are also contemplated.

In another aspect the invention relates to dosage forms of a cyclohexane polyalcohol compound that provide release profiles resulting from the combination of any of the release profiles mentioned above.

In another aspect, the invention relates to a dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound which provides a zero-order or near zero-order release profile.

The invention additionally relates to a method of preparing a stable formulation or dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol, adapted to provide beneficial pharmacokinetic profiles, in particular sustained pharmacokinetic profiles, following treatment. In a further aspect, the invention provides a method of preparing a stable dosage form comprising mixing an amount of a cyclohexane polyalcohol compound with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent, the mixture being adapted to provide a mean plasma concentration profile characterized by a mean $AUC_{0\text{-}INF}$ in μg·h/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and a mean C_{max} in μg/mL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%. After formulations have been prepared, they can be placed in an appropriate container and labelled for treatment of an indicated condition. For administration of a formulation of the invention, such labelling would include amount, frequency, and method of administration.

In another aspect, the invention provides methods to make commercially available formulations which contain a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, that provides a beneficial pharmacokinetic profile, in particular a sustained pharmacokinetic profile, in the treatment of a disorder and/or disease disclosed herein.

In another aspect, the invention contemplates the use of at least one cyclohexane polyalcohol compound, in particular at least one scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol

compound, for the preparation of a medicament to provide beneficial pharmacokinetic profiles, in particular sustained pharmacokinetic profiles, for preventing and/or treating disorders and/or diseases disclosed herein.

In another aspect, the invention relates to use of at least one cyclohexane polyalcohol compound for the preparation of a medicament to provide, when the medicament is administered in a dose of 500, 1000, 2000, 3500, 5000 or 7000 mg of said cyclohexane polyalcohol, a mean plasma concentration profile having a mean $AUC_{0\text{-}INF}$ in µg·h/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and having a mean C_{max} in µg/mL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%, thereby preventing and/or treating a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.

Formulations of the invention may be administered therapeutically or prophylactically to treat disorders and/or diseases disclosed herein, in particular a disorder and/or disease associated with amyloid formation, aggregation or deposition.

Accordingly, the invention provides a method for treating and/or preventing disorders and/or diseases disclosed herein in a subject comprising administering to the subject an effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In a further aspect, the invention also provides a method for treating and/or preventing disorders and/or diseases in a subject comprising administering to the subject one or more, in particular two, dosages of a formulation comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, in an amount effective to maintain the compound within the effective plasma drug concentration that results in therapeutic effects in the subject.

In a further aspect, the invention provides a method for treating and/or preventing disorders and/or diseases in a subject comprising administering to the subject one or more, in particular two, dosages of a formulation comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, in an amount effective to maintain the compound within the effective CSF or brain drug concentration that results in therapeutic effects in the subject.

In a further aspect, the invention also provides a method for treating and/or preventing disorders and/or diseases in a subject comprising administering a sustained-release dosage form of one or more cyclohexane polyalcohol compounds, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compounds.

In a further aspect, the invention provides a method for treating and/or preventing disorders and/or diseases in a subject comprising administering a dosage form of one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, which provides a zero-order or near zero-order release profile. More generally, the invention provides a method for treating Alzheimer's disease in a patient in need thereof comprising administering a dosage form of one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular one or more scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compounds, which provide continuous release profiles of either constant or variable rate as well as pulsatile release profiles.

In a further aspect, the invention provides a kit comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, or a formulation of the invention adapted to provide a beneficial pharmacokinetic profile, in particular a sustained pharmacokinetic profile. In an aspect, the invention provides a kit for preventing and/or treating a disorder and/or disease disclosed herein, comprising a formulation or dosage form of the invention, a container, and instructions for use.

These and other aspects, features, and advantages of the present invention should be apparent to those skilled in the art from the following drawing and detailed description.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention will be better understood with reference to the drawings in which:

Figure 1 is a graph showing the log-plasma concentrations of single doses of 15, 50 and 150 mg/kg a scyllo-cyclohexanehexol (AZD103) in rats.

Figure 2 is a graph showing the log-plasma concentrations of single doses of 15, 50 and 150 mg/kg a scyllo-cyclohexanehexol (AZD103) in dogs.

Figure 3 is a graph showing log-plasma concentrations of a scyllo-cyclohexanehexol following oral and intravenous administration of 80 mg/kg in dogs.

Figure 4 is a graph showing log-plasma concentrations of a scyllo-cyclohexanehexol following 28 days administration at 15, 50 and 150 mg/kg, twice daily, in rats.

Figure 5 is a graph showing log-plasma concentrations of a scyllo-cyclohexanehexol following 14 days administration at 15, 50 and 150 mg/kg, twice daily, in dogs.

Figure 6 is a graph showing log concentrations of a scyllo-cyclohexanehexol in plasma and CSF following single oral administration of 240 mg/kg in dogs.

Figure 7 are graphs showing CSF and brain levels of a scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol after ad libitum dosing with a scyllo-cyclohexanehexol or myo-cyclohexanehexol for one month, and in untreated animals.

Figure 8 shows representative traces of GCMS analysis detecting inositol constituents of phosphatidylinositol lipids from the brains of mice that had received ad libitum administration of a scyllo-cyclohexanehexol for one month, and in untreated animals.

Figure 9 is a graph showing the dose response effect of a scyllo-cyclohexanehexol on cognitive performance of TgCRND8 mice. The indicated dose levels were administered to mice from 3-4 months of age.

Figure 10: Aβ-dependent cognitive impairment is therapeutically alleviated by a scyllo-cyclohexanehexol. Swim path length in the Morris Water Maze test was evaluated in transgenic (Tg) and non-transgenic (nTg) animals, receiving the indicated treatments between 5 and 6 months of age. Animals were assessed at 6 months.

Figure 11: Scyllo-cyclohexanehexol dose response in rescue of cognitive impairment and reduction of plaque burden. Mice were treated from 12 to 16 weeks of age. For swim path length in the Morris Water Maze, *ad libitum* dosing data was historic.

Figure 12: Scyllo-cyclohexanehexol dose response confirmation: amyloid reduction. TgCRND8 mice were treated between 5-6 months with the indicated dose levels of a scyllo-cyclohexanehexol.

Figure 13: *scyllo*-Inositol treatment effectively reduces TgCRND8 plaque levels with no preference for plaque size. TgCRND8 mice were given 2-months of *scyllo*-inositol treatment starting at 5 months of age. (a) The percent brain area covered in plaques was significantly reduced in the *scyllo*-inositol treated animals compared to the control group. * = $p < 0.0001$. (b) *scyllo*-Inositol treatment (grey bars) reduced the number of plaques observed, regardless of plaque size, when compared to control animals (black bars). Plaques were categorized as being either <100, 100-250, 250-500 or >500 μm^2 insize.

Figure 14: *Myo*- and *scyllo*-inositol concentrations in CSF (a) and brain (b) of untreated or treated with *myo*-inositol or *scyllo*-inositol ad libitum. *D-chiro*-inositol was used as an internal standard for the GC/MS assay. (a) *Ad libitum myo*-inositol treatment did not significantly change either *myo*-inositol (black bars) or *scyllo*-inositol (grey bars) levels in the CSF, however, *scyllo*-inositol treatment significantly increased CSF *scyllo*-inositol. (b) *Ad libitum myo*-inositol treatment significantly decreased *scyllo*-inositol levels in the brain compared to the untreated group. In contrast, *scyllo*-inositol treatment significantly increased brain *scyllo*-inositol levels. *,★ = $p < 0.001$ compared to the untreated group. ($n \geq 5$ animals per treatment).

Figure 15: *scyllo*-Inositol concentration in CSF of untreated, ad libitum or once-daily *scyllo*-inositol treated mice. The once-daily treatment was at 10 mg/kg, 30 mg/Kg or 100 mg/kg *scyllo*-inositol by gavage and mice were sacrificed 8 h following the last treatment. *Ad libitum* treatment resulted in a significant increase in *scyllo*-inositol concentration in both the CSF and brain when compared to all other groups. * = $p < 0.001$ compared to all other groups. ($n = 4$ per treatment).

Figure 16. Bioavailability of scyllo- (solid line) and myo-inositol (dashed line) in plasma and brain, determined using orally administered tritiated-inositol uptake studies. Plasma levels of myo- and scyllo-inositol increased rapidly peaking at 2 h and 12 h post administration, respectively. Brain levels also rose rapidly and were maximal at 8 h and 32 h, respectively.

Figure 17. A competition assay with myo-inositol to compete scyllo-inositol uptake, following a single oral gavage dose was examined. (A) Plasma 3^H-scyllo-inositol levels following co-administration of 0, 50, 200 or 400 µg of myo-inositol. Myo-inositol loading appears to alter the kinetics of oral scyllo-inositol uptake in a dose-dependent manner. (B) Brain levels of scyllo-inositol at 4 h following myo-inositol administration. Scyllo-inositol levels are not significantly changed following myoinositol dosing.

Figure 18. GC/MS. Derivatization and detection of myo-, scyllo- and chiro-inositols.

Figure 19. Scyllo-inositol concentration in the brain and CSF of untreated, ad libitum or once daily scyllo-inositol treated mice. The once-daily treatment was a gavage dose of either 10 mg/kg, 30 mg/Kg or 100 mg/kg scyllo-inositol and mice were sacrificed 8 h following last treatment. Ad libitum treatment resulted in a significant increase in scyllo-inositol levels in both the CSF and brain when compared to all other groups. * = $p < 0.001$ compared to all other groups.

Figure 20. GC/MS profiles of myo- and scyllo-inositol isolated from phosphatidylinositol in untreated (A) versus scyllo-inositol treated mice (B). The inositol compounds were derivatized, chiro-

inositol was added as an internal standard and single mass ion *m/z* 168 was used to quantify inositol. Myo-inositol was readily detected but scyllo-inositol could not be detected in any of the samples.

Figure 21 is a graph showing mean concentration-time profiles for a phase 1 single ascending dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate oral doses of AZD-103 in healthy male volunteers.

Figure 22 is a graph showing mean log concentration-time profiles for a phase 1 single ascending dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate oral doses of AZD-103 in healthy male volunteers.

DETAILED DESCRIPTION OF EMBODIMENTS

Glossary

Numerical ranges recited herein by endpoints include all numbers and fractions subsumed within that range (e.g. 1 to 5 includes 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4, and 5). It is also to be understood that all numbers and fractions thereof are presumed to be modified by the term "about." The term "about" means plus or minus 0.1 to 50%, 5-50%, or 10-40%, preferably 10-20%, more preferably 10% or 15%, of the number to which reference is being made. Further, it is to be understood that "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two or more compounds.

The terms "administering" and "administration" refer to the process by which a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form contemplated herein is delivered to a subject for treatment, including prevention, purposes. Compositions and formulations are administered in accordance with good medical practices taking into account the subject's clinical condition, age, sex, body weight, and other factors known to physicians.

The term "treating" refers to reversing, alleviating, or inhibiting the progress of a disorder and/or disease disclosed herein, or one or more symptoms of such disorder and/or disease, to which such term applies. Depending on the condition of the subject, the term also refers to preventing a disease, and includes preventing the onset of a disease, or preventing the symptoms associated with a disease. A treatment may be either performed in an acute or chronic way. The term also refers to reducing the severity of a disease or symptoms associated with such disease prior to affliction with the disease. Such prevention or reduction of the severity of a disease prior to affliction refers to administration of a formulation or dosage form of the present invention to a subject that is not at the time of administration afflicted with the disease. "Preventing" also refers to preventing the recurrence of a disease or of one or more symptoms associated with such disease. The terms "treatment" and "therapeutically," refer to the act of treating, as "treating" is defined above. The terms "treating" and "preventing" may also be used independently herein to refer to reversing, alleviating or inhibiting the progress or symptoms of a disorder and/or disease, or preventing the onset or symptoms of a disease, respectively.

The terms "subject", "individual", or "patient" are used interchangeably herein and refer to an animal including a warm-blooded animal such as a mammal, which is afflicted with or suspected of having or being pre-disposed to a disorder and/or disease disclosed herein. Mammal includes without limitation any members of the Mammalia. In aspects of the invention, the terms refer to a human. The terms also include

domestic animals bred for food or as pets, including horses, cows, sheep, poultry, fish, pigs, cats, dogs, and zoo animals, goats, apes (e.g. gorilla or chimpanzee), and rodents such as rats and mice. Typical subjects for treatment include persons susceptible to, suffering from or that have suffered a disorder and/or disease disclosed herein. A subject may or may not have a genetic predisposition for a disorder and/or disease disclosed herein such as Alzheimer's disease. In embodiments of the invention the subjects are susceptible to, or suffer from Alzheimer's disease. In some aspects, a subject shows signs of cognitive deficits and amyloid plaque neuropathology.

The term "beneficial pharmacokinetic profile" refers to levels of a cyclohexane polyalcohol compound in plasma and/or cerebral spinal fluid, amounts or doses of a cyclohexane polyalcohol compound that provide levels of the compound in plasma and/or cerebral spinal fluid, or a required dose, that results in therapeutic effects in the prevention, treatment, or control of symptoms of a disease and/or condition disclosed herein. The term "sustained pharmacokinetic profile" as used herein refers to a length of time over which efficacious levels of a biologically active cyclohexane polyalcohol compound are in its environment of use. It is preferable that the sustained pharmacokinetic profile be such that a single or twice daily administration, preferably twice daily administration, adequately prevents, treats, or controls symptoms of a disease and/or condition disclosed herein. It is also preferable that efficacious levels of the compound remain in the plasma brain, and/or CSF from about 12 hours to about 36 hours, more preferably 12 hours to about 24 hours, and most preferably from about 20 hours to about 24 hours.

A "therapeutic effect" refers to an effect of a formulation, dosage form, drug delivery technology or method disclosed herein, including improved biological activity and efficacy. A therapeutic effect may be a sustained therapeutic effect that correlates with a substantially constant plasma, brain and/or CSF concentration of a cyclohexane polyalcohol compound over a dosing period, in particular a sustained dosing period. A therapeutic effect may be a statistically significant effect in terms of statistical analysis of an effect of a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol, versus the effects without the compound. "Statistically significant" or "significantly different" effects or levels may represent levels that are higher or lower than a standard. In embodiments of the invention, the difference may be 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 or 50 times higher or lower compared with the effect obtained without a cyclohexane polyalcohol compound.

In an embodiment, where the disease is Alzheimer's disease, therapeutic effects of a formulation, dosage form or method of the invention can manifest as at least one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten, twelve, thirteen, fourteen, fifteen, or all of the following, in particular five or ten or more, more particularly fifteen or more of the following:

a) Prevention, increase or restoration of long term potentiation relative to the level in the absence of a formulation or dosage form disclosed herein after administration to a subject with symptoms of Alzheimer's disease. In aspects of the invention a formulation or dosage form induces at least about a 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, or 99% increase in long term potentiation in a subject.

b) Prevention, increase or maintenance of synaptic function relative to the level of synaptic function in the absence of a formulation or dosage form disclosed herein after administration to a subject with symptoms of Alzheimer's disease. In aspects of the invention a formulation or dosage form induces at least about a 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% or 200% increase in synaptic function in a subject.

c) An increase in synaptophysin. In aspects of the invention there is at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% or 200% increase in synaptophysin.

d) An increase in synaptophysin reactive boutons and cell bodies. In aspects of the invention there is at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% or 200%, more particularly about a 100-150% or 140-150%, increase in synaptophysin reactive boutons and cell bodies.

e) Prevention, reduction or an absence of symptoms of inflammation, in particular an Aβ induced inflammatory response, after administration to a subject with symptoms of Alzheimer's disease.

f) Prevention, reduction in cerebral accumulation of Aβ relative to the levels measured in the absence of a formulation or dosage form of the invention in subjects with symptoms of Alzheimer's disease. In aspects of the invention, a formulation or dosage form induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% decrease in cerebral accumulation of Aβ.

g) Prevention, reduction in deposition of cerebral amyloid plaques, relative to the levels measured in the absence of a formulation or dosage form of the invention in subjects with symptoms of Alzheimer's disease. In aspects of the invention, a formulation or dosage form induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% decrease in deposition of cerebral amyloid plaques.

h) A reduction in plaque number. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% reduction in plaque number. In particular aspects a formulation or dosage form induces a 5-15% or 10-15% reduction in plaque number.

i) A reduction in plaque size. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% reduction in plaque size. In particular aspects a formulation or dosage form of the invention induces a 5-15% or 10-15% reduction in plaque size.

j) A reduction in percent area of the brain covered in plaques. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% reduction in percent area of the brain

covered in plaques. In particular aspects a formulation or dosage form of the invention induces a 5-15% or 10-15% reduction in percent area of the brain covered in plaques.

k) A reduction in soluble Aβ oligomers in the brain, relative to the levels measured in the absence of a formulation or dosage form of the invention in subjects with symptoms of Alzheimer's disease. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% decrease in soluble Aβ oligomers.

l) A reduction in brain levels of Aβ 40. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% reduction in Aβ 40. In particular aspects a formulation or dosage form of the invention induces a 10-50%, 20-45%, or 25-35% reduction in brain levels of Aβ 40.

m) A reduction in brain levels of Aβ 42. In aspects of the invention, a formulation or dosage form of the invention induces at least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% reduction in Aβ 42. In particular aspects a formulation or dosage form of the invention induces a 10-50%, 15-40%, or 20-25% reduction in brain levels of Aβ 42.

n) A reduction in glial activity in the brain, relative to the levels measured in the absence of a formulation or dosage form of the invention in subjects with symptoms of Alzheimer's disease. Preferably, a formulation or dosage form inducesat least about a 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% decrease in glial activity

o) Maintenance of synaptic function at about normal for a prolonged period of time, in particular for at least 5 weeks, 6 weeks, 8 weeks, 10 weeks, 12 weeks, 14 weeks, 16 weeks, 20 weeks, 24 weeks, 30 weeks, 40 weeks, 52 weeks, or 78 weeks, more particularly, 2 to 4 weeks, 2 to 5 weeks, 3 to 5 weeks, 2 to 6 weeks, 2 to 8 weeks, 2 to 10 weeks, 2 to 12 weeks, 2 to 16 weeks, 2 to 20 weeks, 2 to 24 weeks, 2 weeks to 12 months, or 2 weeks to 24 months following treatment.

p) A reduction or slowing of the rate of disease progression in a subject with Alzheimer's disease. In particular a reduction or slowing of cognitive decline in a subject with Alzheimer's disease.

q) Prevention, reduction or slowing of cognitive deficits or improvement of cognitive abilities.

r) Prevention, reduction or slowing of amyloid angiopathy.

s) A reduction in accelerated mortality.

t) An increase in survival in a subject with symptoms of Alzheimer's disease.

In aspects of the invention therapeutic effects of a formulation, dosage form or treatment of the invention can manifest as (a) and (b); (a), (b) and (c); (a), (b), (e), (f) and (g); (a), (b), (e), (f) through (h); (a), (b), (e), (f) through (i); (a), (b), (e), (f) through (j); (a), (b), (e), (f) through (k); (a), (b), (e), (f) through

(l); (a), (b), (e), (f) through (m); (a), (b), (e), (f) through (n); (a), (b), (e), (f) through (o); (a), (b), (e), (f) through (p); (a), (b), (e), (f) through (q); (a), (b), (e), (f) through (r); (a), (b), (e), (f) through (s); (a), (b), (e), (f) through (t); (a) through (d); (a) through (e); (a) through (f); (a) through (g); (a) through (h); (a) through (i); (a) through (j); (a) through (k); (a) through (l); (a) through (m); (a) through (n); (a) through (o); (a) through (p); (a) through (q); (a) through (r); (a) through (s); and (a) through (t).

"Therapeutically effective amount" relates to the amount or dose of a cyclohexane polyalcohol compound in a formulation or dosage form that will provide or lead to a beneficial pharmacokinetic profile, more particularly a sustained pharmacokinetic profile.

A "therapeutically effective concentration" refers to levels of a cyclohexane polyalcohol compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid to provide a beneficial pharmacokinetic profile, more particularly a sustained pharmacokinetic profile, or at least one therapeutic effect.

The term "pure" in general means better than 90%, 92%, 95%, 97%, 98% or 99% pure, and "substantially pure" means a compound synthesized such that the compound, as made as available for consideration into a formulation or dosage form of the invention, has only those impurities that can not readily nor reasonably be removed by conventional purification processes.

A "cyclohexane polyalcohol compound" is understood to refer to any compound, which fully or partially, directly or indirectly, provides one or more beneficial effects described herein and includes a compound of the formula I, II, III or IV described herein, or an analog or derivative thereof. In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is an inositol.

A cyclohexane polyalcohol compound includes a pharmaceutically acceptable salt. "Pharmaceutically acceptable salt(s)," means a salt that is pharmaceutically acceptable and has the desired pharmacokinetic properties. By pharmaceutically acceptable salts is meant those salts which are suitable for use in contact with the tissues of a subject or patient without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are described for example, in S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1. Suitable salts include salts that may be formed where acidic protons in the compounds are capable of reacting with inorganic or organic bases. Suitable inorganic salts include those formed with alkali metals, e.g. sodium and potassium, magnesium, calcium, and aluminum. Suitable organic salts include those formed with organic bases such as the amine bases, e.g. ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, and the like. Suitable salts also include acid addition salts formed with inorganic acids (e.g. hydrochloride and hydrobromic acids) and organic acids (e.g. acetic acid, citric acid, maleic acid, and the alkane- and arene-sulfonic acids such as methanesulfonic acid and benezenesulfonic acid). When there are two acidic groups present, a pharmaceutically acceptable salt may be a mono-acid-mono-salt or a di-salt; and similarly where there are more than two acidic groups present, some or all of such groups can be salified.

A cyclohexane polyalcohol compound includes a functional derivative. A "functional derivative" refers to a compound that possesses a biological activity (either functional or structural) that is substantially similar to the biological activity of a compound disclosed herein. The term "functional derivative" is intended to include "variants" "analogs" or "chemical derivatives" of a cyclohexane polyalcohol compound. The term "variant" is meant to refer to a molecule substantially similar in structure and function to a

cyclohexane polyalcohol compound or a part thereof. A molecule is "substantially similar" to a cyclohexane polyalcohol compound if both molecules have substantially similar structures or if both molecules possess similar biological activity. The term "analog" refers to a molecule substantially similar in function to a cyclohexane polyalcohol compound. The term "chemical derivative" describes a molecule that contains additional chemical moieties which are not normally a part of the base molecule.

A cyclohexane polyalcohol compound includes crystalline forms which may exist as polymorphs. Solvates of the compounds formed with water or common organic solvents are also intended to be encompassed within the term. In addition, hydrate forms of the compounds and their salts are encompassed within this invention. Futher prodrugs of compounds of cyclohexane polyalcohol compounds are encompassed within the term.

The term "solvate" means a physical association of a compound with one or more solvent molecules or a complex of variable stoichiometry formed by a solute (for example, a compound of the invention) and a solvent, for example, water, ethanol, or acetic acid. This physical association may involve varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example, when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. In general, the solvents selected do not interfere with the biological activity of the solute. Solvates encompass both solution-phase and isolatable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates, methanolates, and the like. Dehydrate, co-crystals, anhydrous, or amorphous forms of the compounds of the invention are also included. The term "hydrate" means a solvate wherein the solvent molecule(s) is/are H_2O, including, mono-, di-, and various poly-hydrates thereof. Solvates can be formed using various methods known in the art.

Crystalline compounds of the invention can be in the form of a free base, a salt, or a co-crystal. Free base compounds can be crystallized in the presence of an appropriate solvent in order to form a solvate. Acid salt compounds of the invention (e.g. HCl, HBr, benzoic acid) can also be used in the preparation of solvates. For example, solvates can be formed by the use of acetic acid or ethyl acetate. The solvate molecules can form crystal structures via hydrogen bonding, van der Waals forces, or dispersion forces, or a combination of any two or all three forces.

The amount of solvent used to make solvates can be determined by routine testing. For example, a monohydrate of a compounds of the invention would have about 1 equivalent of solvent (H_2O) for each equivalent of a compound of the invention. However, more or less solvent may be used depending on the choice of solvate desired.

The compounds of the invention may be amorphous or may have different crystalline polymorphs, possibly existing in different solvation or hydration states. By varying the form of a drug, it is possible to vary the physical properties thereof. For example, crystalline polymorphs typically have different solubilities from one another, such that a more thermodynamically stable polymorph is less soluble than a less thermodynamically stable polymorph. Pharmaceutical polymorphs can also differ in properties such as shelf-life, bioavailability, morphology, vapor pressure, density, color, and compressibility.

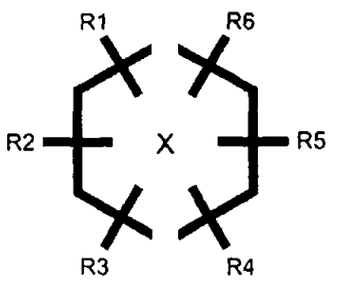
The term "prodrug" means a covalently-bonded derivative or carrier of the parent compound or active drug substance which undergoes at least some biotransformation prior to exhibiting its

pharmacological effect(s). In general, such prodrugs have metabolically cleavable groups and are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound, for example, by hydrolysis in blood, and generally include esters and amide analogs of the parent compounds. The prodrug is formulated with the objectives of improved chemical stability, improved patient acceptance and compliance, improved bioavailability, prolonged duration of action, improved organ selectivity, improved formulation (e.g., increased hydrosolubility), and/or decreased side effects (e.g., toxicity). In general, prodrugs themselves have weak or no biological activity and are stable under ordinary conditions. Prodrugs can be readily prepared from the parent compounds using methods known in the art, such as those described in A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309 396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172 178 and pp. 949 982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; and Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

Examples of prodrugs include, but are not limited to esters (e.g., acetate, formate, and benzoate derivatives), carbamates (e.g. N,N-dimethylaminocarbonyl) of hydroxy functional groups on compounds of the present invention, and the like

In general, all physical forms are intended to be within the scope of the present invention.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound includes a compound with the base structure of the formula I, in particular a substantially pure, compound of the formula I.

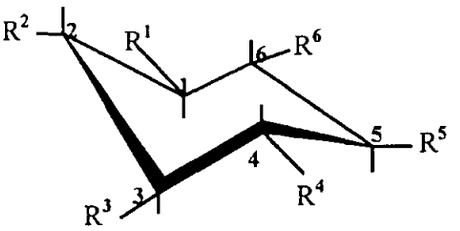


Formula I

wherein X is a cyclohexane, in particular a myo-, scyllo, epi-, chiro, or allo-inositol radical, wherein one or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently hydroxyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, cycloalkynyl, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy,

silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, and a pharmaceutically acceptable salt, isomer, solvate, or prodrug thereof. In aspects of the invention, four or five or all of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl. In particular aspects of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound of the formula I is used wherein X is a radical of scyllo-inositol or epi-inositol.

Aspects of the invention use classes of cyclohexane polyalcohol compounds of the formula II, in particular isolated and pure, in particular substantially pure, compounds of the formula II:

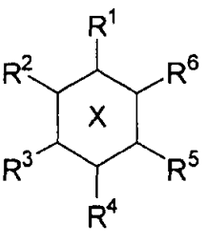


Formula II

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, or one or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonate, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a substantially pure, compound of the formula I or II as defined herein with the proviso that when (a) one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl or fluorine no more than four of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, (b) one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is amino or azide no more than four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, (c) two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are amino, no more than three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, and (d) three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are amino, carboxyl, carbamyl, sulfonyl, isoxasolyl, imidazolyl, or thiazolyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 cannot all be hydroxyl.

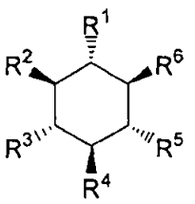
In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a substantially pure, compound of the formula III,



formula III

wherein X is a cyclohexane ring, where R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, or at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 is independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10}aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10}heteroaryl, C_3-C_{10}heterocyclic, C_1-C_6acyl, C_1-C_6acyloxy, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10} aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10} heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic, and at least one of the remainder of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is hydroxyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In particular aspects the invention utilizes isomers of the compound of the formula III, more particularly scyllo- or epi- isomers.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a substantially pure, compound of the formulaIV,



Formula IV

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are defined as for formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The terms used herein for radicals including "alkyl", "alkoxy", "alkenyl", "alkynyl", "hydroxyl" etc, refer to both unsubstituted and substituted radicals. The term "substituted," as used herein, means that any one or more moiety on a designated atom (e.g., hydroxyl) is replaced with a selected group provided that the designated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or radicals are permissible only if such combinations result in stable compounds. "Stable compound" refers to a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

"Alkyl", either alone or within other terms such as "arylalkyl" means a monovalent, saturated hydrocarbon radical which may be a straight chain (i.e. linear) or a branched chain. In certain aspects of the invention, an alkyl radical comprises from about 1 to 24 or 1 to 20 carbon atoms, preferably from about 1 to 10, 1 to 8, 3 to 8, 1 to 6, or 1 to 3carbon atoms. Examples of alkyl radicals include methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, isopentyl, amyl, sec-butyl, tert-butyl, tert-pentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, undecyl, n-dodecyl, n-tetradecyl, pentadecyl, n-hexadecyl, heptadecyl, n-octadecyl, nonadecyl, eicosyl, dosyl, n-tetracosyl, and the like, along with branched variations thereof. In certain embodiments of the invention an alkyl radical is a C_1-C_6 lower alkyl comprising or selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, isopentyl, amyl, tributyl,

sec-butyl, tert-butyl, tert-pentyl, and n-hexyl. An alkyl radical may be optionally substituted with substituents at positions that do not significantly interfere with the preparation of the cyclohexane polyalcohol compounds and do not significantly reduce the efficacy of the compounds. An alkyl radical may be optionally substituted. In certain aspects, an alkyl radical is substituted with one to five substituents including halo, lower alkoxy, haloalkoxy, alkylalkoxy, haloalkoxyalkyl, hydroxyl, cyano, nitro, thio, amino, substituted amino, carboxyl, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfate, sulfoxide, substituted carboxyl, halogenated lower alkyl (e.g. CF_3), halogenated lower alkoxy, hydroxycarbonyl, lower alkoxycarbonyl, lower alkylcarbonyloxy, lower alkylcarbonylamino, aryl (e.g., phenylmethyl (i.e. benzyl)), heteroaryl (e.g., pyridyl), and heterocyclic (e.g., piperidinyl, morpholinyl).

In aspects of the invention, "substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted by, for example, one to five substituents, and preferably 1 to 3 substituents, such as alkyl, alkoxy, oxo, alkanoyl, aryl, aralkyl, aryloxy, alkanoyloxy, cycloalkyl, acyl, amino, hydroxyamino, alkylamino, arylamino, alkoxyamino, aralkylamino, cyano, halogen, hydroxyl, carboxyl, carbamyl, carboxylalkyl, keto, thioketo, thiol, alkylthiol, arylthio, aralkylthio, sulfonamide, thioalkoxy, and nitro.

The term "alkenyl" refers to an unsaturated, acyclic branched or straight-chain hydrocarbon radical comprising at least one double bond. Alkenyl radicals may contain from about 2 to 24 or 2 to 10 carbon atoms, preferably from about 3 to 8 carbon atoms and more preferably about 3 to 6 or 2 to 6 carbon atoms. Examples of suitable alkenyl radicals include ethenyl, propenyl such as prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl, buten-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-methyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, hexen-1-yl, 3-hydroxyhexen-1-yl, hepten-1-yl, and octen-1-yl, and the like. Preferred alkenyl groups include ethenyl ($-CH=CH_2$), n-propenyl ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propenyl ($-C(CH_3)=CH_2$) , and the like. An alkenyl radical may be optionally substituted similar to alkyl.

In aspects of the invention, "substituted alkenyl" refers to an alkenyl group substituted by, for example, one to three substituents, preferably one to two substituents, such as alkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylalkoxy, haloalkoxyalkyl, alkanoyl, alkanoyloxy, cycloalkyl, cycloalkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, alkylamino, alkanoylamino, aminoacyl, aminoacyloxy, cyano, halogen, hydroxyl, carboxyl, carboxylalkyl, carbamyl, keto, thioketo, thiol, alkylthio, sulfonyl, sulfonamido, thioalkoxy, aryl, nitro, and the like.

The term "alkynyl" refers to an unsaturated, branched or straight-chain hydrocarbon radical comprising one or more triple bonds. Alkynyl radicals may contain about 1 to 20, 1 to 15, or 2-10 carbon atoms, preferably about 3 to 8 carbon atoms and more preferably about 3 to 6 carbon atoms.

In aspects of the invention, "alkynyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 6 carbon atoms having one to four triple bonds. Examples of suitable alkynyl radicals include ethynyl, propynyls, such as prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, butynyls such as but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, and but-3-yn-1-yl, pentynyls such as pentyn-1-yl, pentyn-2-yl, and 4-methoxypentyn-2-yl, and 3-methylbutyn-1-yl, hexynyls such as hexyn-1-yl, hexyn-2-yl, and hexyn-3-yl, and 3,3-dimethylbutyn-1-yl radicals and the like. This radical may be optionally substituted similar to alkyl. The term "cycloalkynyl" refers to cyclic alkynyl groups.

In aspects of the invention, "substituted alkynyl" refers to an alkynyl group substituted by, for example, a substituent, such as, alkyl, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, cycloalkyl, cycloalkoxy, acyl, acylamino, acyloxy, amino, alkylamino, alkanoylamino, aminoacyl, aminoacyloxy, cyano, halogen, hydroxyl, carboxyl, carboxylalkyl, carbamyl, keto, thioketo, thiol, alkylthio, sulfonyl, sulfonamido, thioalkoxy, aryl, nitro, and the like.

The term "alkylene" refers to a linear or branched radical having from about 1 to 10, 1 to 8, 1 to 6, or 2 to 6 carbon atoms and having attachment points for two or more covalent bonds. Examples of such radicals are methylene, ethylene, ethylidene, methylethylene, and isopropylidene.

The term "alkenylene" refers to a linear or branched radical having from about 2 to 10, 2 to 8 or 2 to 6 carbon atoms, at least one double bond, and having attachment points for two or more covalent bonds. Examples of such radicals are 1,1-vinylidene (CH_2=C), 1,2-vinylidene (-CH=CH-), and 1,4-butadienyl (-CH=CH-CH=CH-).

As used herein, "halogen" or "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo, especially fluoro or chloro.

The term "hydroxyl" or "hydroxy" refers to a single -OH group.

The term "cyano" refers to a carbon radical having three of four covalent bonds shared by a nitrogen atom, in particular -CN.

The term "alkoxy" refers to a linear or branched oxy-containing radical having an alkyl portion of one to about ten carbon atoms, which may be substituted. Particular alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having about 1 to 6, 1 to 4 or 1 to 3 carbon atoms. An alkoxy having about 1-6 carbon atoms includes a C_1-C_6 alkyl-O- radical wherein C_1-C_6 alkyl has the meaning set out herein. Illustrative examples of alkoxy radicals include without limitation methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy. An "alkoxy" radical may optionally be further substituted with one or more substitutents disclosed herein including alkyl atoms (in particular lower alkyl) to provide "alkylalkoxy" radicals; halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide "haloalkoxy" radicals (e.g. fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, and fluoropropoxy) and "haloalkoxyalkyl" radicals (e.g. fluoromethoxymethyl, chloromethoxyethyl, trifluoromethoxymethyl, difluoromethoxyethyl, and trifluoroethoxymethyl).

The term "acyl", alone or in combination, means a carbonyl or thiocarbonyl group bonded to a radical selected from, for example, optionally substituted, hydrido, alkyl (e.g. haloalkyl), alkenyl, alkynyl, alkoxy ("acyloxy" including acetyloxy, butyryloxy, iso-valeryloxy, phenylacetyloxy, benzoyloxy, p-methoxybenzoyloxy, and substituted acyloxy such as alkoxyalkyl and haloalkoxy), aryl, halo, heterocyclyl, heteroaryl, sulfinyl (e.g. alkylsulfinylalkyl), sulfonyl (e.g. alkylsulfonylalkyl), cycloalkyl, cycloalkenyl, thioalkyl, thioaryl, amino (e.g., alkylamino or dialkylamino), and aralkoxy. Illustrative examples of "acyl" radicals are formyl, acetyl, 2-chloroacetyl, 2-bromacetyl, benzoyl, trifluoroacetyl, phthaloyl, malonyl, nicotinyl, and the like.

In aspects of the invention, "acyl" refers to a group -C(O)R^{10}, where R^{10} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl. Examples include, but are not limited to formyl, acetyl, cyclohexylcarbonyl, cyclohexylmethylcarbonyl, benzoyl, benzylcarbonyl and the like.

The term "cycloalkyl" refers to radicals having from about 3 to16 or 3 to 15 carbon atoms and containing one, two, three, or four rings wherein such rings may be attached in a pendant manner or may be fused. In aspects of the invention, "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated hydrocarbon ring system containing 1 to 2 rings and 3 to 7 carbons per ring which may be further fused with an unsaturated C_3-C_7 carbocylic ring. Examples of cycloalkyl groups include single ring structures such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, cyclododecyl, and the like, or multiple ring structures such as adamantanyl, and the like. In certain aspects of the invention the cycloalkyl radicals are "lower cycloalkyl" radicals having from about 3 to 10, 3 to 8, 3 to 6, or 3 to 4 carbon atoms, in particular cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. The term "cycloalkyl" also embraces radicals where cycloalkyl radicals are fused with aryl radicals or heterocyclyl radicals. A cycloalkyl radical may be optionally substituted.

In aspects of the invention, "substituted cycloalkyl" refers to cycloalkyl groups having from 1 to 5 (in particular 1 to 3) substituents including without limitation alkyl, alkenyl, alkoxy, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, acyl, acylamino, acyloxy, amino, aminoacyl, aminoacyloxy, oxyacylamino, cyano, halogen, hydroxyl, carboxyl, carboxylalkyl, keto, thioketo, thiol, thioalkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, hydroxyamino, alkoxyamino, and nitro.

The term "cycloalkenyl" refers to radicals comprising about 2 to 16, 4 to 16, 2 to 15, 2 to 10, 4 to 10, 3 to 8, 3 to 6, or 4 to 6 carbon atoms, one or more carbon-carbon double bonds, and one, two, three, or four rings wherein such rings may be attached in a pendant manner or may be fused. In certain aspects of the invention the cycloalkenyl radicals are "lower cycloalkenyl" radicals having three to seven carbon atoms, in particular cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl. A cycloalkenyl radical may be optionally substituted with groups as disclosed herein.

The term "cycloalkoxy" refers to cycloalkyl radicals (in particular, cycloalkyl radicals having 3 to 15, 3 to 8 or 3 to 6 carbon atoms) attached to an oxy radical. Examples of cycloalkoxy radicals include cyclohexoxy and cyclopentoxy. A cycloalkoxy radical may be optionally substituted with groups as disclosed herein.

The term "aryl", alone or in combination, refers to a carbocyclic aromatic system containing one, two or three rings wherein such rings may be attached together in a pendant manner or may be fused. The term "fused" means that a second ring is present (i.e, attached or formed) by having two adjacent atoms in common or shared with the first ring. In aspects of the invention an aryl radical comprises 4 to 24 carbon atoms, in particular 4 to 10, 4 to 8, or 4 to 6 carbon atoms. The term "aryl" includes without limitation aromatic radicals such as phenyl, naphthyl, indenyl, benzocyclooctenyl, benzocycloheptenyl, pentalenyl, azulenyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, diphenyl, acephthylenyl, fluorenyl, phenalenyl, phenanthrenyl, and anthracenyl, preferably phenyl. An aryl radical may be optionally subsitituted with one to four substituents such as alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, halo, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, aryloxy, aralkyloxy, amino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, ureido, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, carbamyl, alkoxycarbonyl, alkylthiono, arylthiono, arylsulfonylamine, sulfonic acid, alkysulfonyl, sulfonamido, aryloxy and the like. A

substituent may be further substituted by hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl. In aspects of the invention an aryl radical is substituted with hydroxyl, alkyl, carbonyl, carboxyl, thiol, amino, and/or halo. The term "aralkyl" refers to an aryl or a substituted aryl group bonded directly through an alkyl group, such as benzyl. Other particular examples of substituted aryl radicals include chlorobenyzl, and amino benzyl.

The term "aryloxy" refers to aryl radicals, as defined above, attached to an oxygen atom. Exemplary aryloxy groups include napthyloxy, quinolyloxy, isoquinolizinyloxy, and the like.

The term "arylalkoxy" as used herein, refers to an aryl group attached to an alkoxy group. Representative examples of arylalkoxy include, but are not limited to, 2-phenylethoxy, 3-naphth-2-ylpropoxy, and 5-phenylpentyloxy.

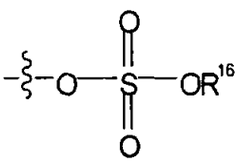
The term "aroyl" refers to aryl radicals, as defined above, attached to a carbonyl radical as defined herein, including without limitation benzoyl and toluoyl. An aroyl radical may be optionally substituted with groups as disclosed herein.

The term "heteroaryl" refers to fully unsaturated heteroatom-containing ring-shaped aromatic radicals having from 3 to 15, 3 to 10, 5 to 15, 5 to 10, or 5 to 8 ring members selected from carbon, nitrogen, sulfur and oxygen, wherein at least one ring atom is a heteroatom. A heteroaryl radical may contain one, two or three rings and the rings may be attached in a pendant manner or may be fused. Examples of "heteroaryl" radicals, include without limitation, an unsaturated 5 to 6 membered heteromonocyclyl group containing 1 to 4 nitrogen atoms, in particular, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl, tetrazolyl and the like; an unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 5 nitrogen atoms, in particular, indolyl, isoindolyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl and the like; an unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing an oxygen atom, in particular, 2-furyl, 3-furyl, and the like; an unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic group containing a sulfur atom, in particular, 2-thienyl, 3-thienyl, and the like; unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, in particular, oxazolyl, isoxazolyl, and oxadiazolyl; an unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, in particular benzoxazolyl, benzoxadiazolyl and the like; an unsaturated 5 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, thiazolyl, thiadiazolyl and the like; an unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as benzothiazolyl, benzothiadiazolyl and the like. The term also includes radicals where heterocyclic radicals are fused with aryl radicals, in particular bicyclic radicals such as benzofuran, benzothiophene, and the like. A heteroaryl radical may be optionally substituted with groups as disclosed herein.

The term "heterocyclic" refers to saturated and partially saturated heteroatom-containing ring-shaped radicals having from about 3 to 15, 3 to 10, 5 to 15, 5 to 10, or 3 to 8 ring members selected from carbon, nitrogen, sulfur and oxygen, wherein at least one ring atom is a heteroatom. A heterocylic radical may contain one, two or three rings wherein such rings may be attached in a pendant manner or may be fused. Examples of saturated heterocyclic radicals include without limitiation a saturated 3 to 6-membered heteromonocylic group containing 1 to 4 nitrogen atoms [e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, and

piperazinyl]; a saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g. morpholinyl]; and, a saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms [e.g., thiazolidinyl] etc. Examples of partially saturated heterocyclyl radicals include without limitation dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran and dihydrothiazole. Illustrative heterocyclic radicals include without limitation 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolindinyl, 1,3-dioxolanyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, and the like.

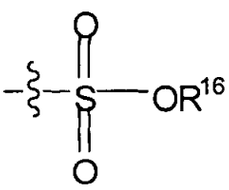
The term "sulfate", used alone or linked to other terms, is art recognized and includes a group that can be represented by the formula:



wherein R^{16} is an electron pair, hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heterocyclic, carbohydrate, peptide or peptide derivative.

The term "sulfonyl", used alone or linked to other terms such as alkylsulfonyl or arylsulfonyl, refers to the divalent radicals $-SO_2-$. In aspects of the invention where one or more of R^1, R^3, R^4, R^5, or R^6 is a sulfonyl group, the sulfonyl group may be attached to a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, or heterocyclic group, carbohydrate, peptide, or peptide derivative .

The term "sulfonate" is art recognized and includes a group represented by the formula:



wherein R^{16} is an electron pair, hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocyclic, carbohydrate, peptide, or peptide derivative

Examples of sulfonated alkyl groups include ethyl sulfuric acid, ethanesulfonic acid, 2-aminoethan-1-ol sulfuric acid, 1-propanesulfonic acid, 2-propanesulfonic acid, 1,2-diethanedisulfonic acid, 1,2-ethanediol disulfuric acid, 1,3-propanedisulfonic acid, 1-propanol sulfuric acid, 1,3-propanediol disulfuric acid, 1-butanesulfonic acid, 1,4-butanediol disulfuric acid, 1,2-ethanediol disulfuric acid, 3-amino-1-propanesulfonic acid, 3-hydroxypropanesulfonic acid sulfate, 1,4-butanesulfonic acid, 1,4-butanediol monosulfuric acid, 1-pentanesulfonic acid, 1,5-pentanedisulfonic acid, 1,5-pentanediol sulfuric acid, 4-heptanesulfonic acid, 1,3,5-heptanetriol trisulfate, 2-hydroxymethyl-1,3-propanediol trisulfate, 2-

hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propanediol trisulfate, 1,3,5,7-heptanetetraol tetrasulfate, 1,3,5, 7, 9-nonane pentasulfate, 1-decanesulfonic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of cycloalkyl sulfonated groups include 1,3-cyclohexanediol disulfate, and 1, 3, 5-heptanetriol trisulfate.

Examples of aryl sulfonated groups include 1,3-benzenedisulfonic acid, 2,5-dimethoxy-1,4-benzenedisulfonic acid, 4-amino-3-hydroxy-1-naphthalenesulfonic acid, 3,4-diamino-1-naphthalenesulfonic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of heterocyclic sulfonated compounds include 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid and tetrahydrothiophene-1,1-dioxide-3,4-disulfonic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of sulfonated carbohydrates are sucrose octasulfonate, 5-deoxy-1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose-5-sulfonic acid or an alkali earth metal salt thereof, methyl-α-D-glucopyranoside 2,3-disulfate, methyl 4, -O-benzylidene-α-D-glucopyranoside 2, 3-disulfate, 2,3,4,3',4'-sucrose pentasulfate, 1,3:4,6-di-O-benzylidene-D-mannitol 2,5-disulfate, D-mannitol 2,5-disulfate, 2,5-di-O-benzyl-D-mannitol tetrasulfate, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "sulfinyl", used alone or linked to other terms such as alkylsulfinyl (i.e. –S(O)-alkyl) or arylsulfinyl, refers to the divalent radicals -S(O)-.

The term "sulfoxide" refers to the radical –S=O.

The term "amino", alone or in combination, refers to a radical where a nitrogen atom (N) is bonded to three substituents being any combination of hydrogen, hydroxyl, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or silyl with the general chemical formula $-NR^{10}R^{11}$ where R^{10} and R^{11} can be any combination of hydrogen, hydroxyl, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, silyl, heteroaryl, or heterocyclic which may or may not be substituted. Optionally one substituent on the nitrogen atom may be a hydroxyl group (-OH) to provide an amine known as a hydroxylamine. Illustrative examples of amino groups are amino ($-NH_2$), alkylamino, acylamino, cycloamino, acycloalkylamino, arylamino, arylalkylamino, and lower alkylsilylamino, in particular methylamino, ethylamino, dimethylamino, 2-propylamino, butylamino, isobutylamino, cyclopropylamino, benzylamino, allylamino, hydroxylamino, cyclohexylamino, piperidine, benzylamino, diphenylmethylamino, tritylamino, trimethylsilylamino, and dimethyl-tert.-butylsilylamino.

The term "thiol" means –SH.

The term "sulfenyl" refers to the radical $-SR^9$ wherein R^9 is not hydrogen. R^9 may be alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, silyl, heterocyclic, heteroaryl, carbonyl, or carboxyl.

The term "thioalkyl", alone or in combination, refers to a chemical functional group where a sulfur atom (S) is bonded to an alkyl, which may be substituted. Examples of thioalkyl groups are thiomethyl, thioethyl, and thiopropyl.

The term "thioaryl", alone or in combination, refers to a chemical functional group where a sulfur atom (S) is bonded to an aryl group with the general chemical formula $-SR^{12}$ where R^{12} is an aryl group which may be substituted. Illustrative examples of thioaryl groups and substituted thioaryl groups are thiophenyl, para-chlorothiophenyl, thiobenzyl, 4-methoxy-thiophenyl, 4-nitro-thiophenyl, and para-nitrothiobenzyl.

The term "thioalkoxy", alone or in combination, refers to a chemical functional group where a sulfur atom (S) is bonded to an alkoxy group with the general chemical formula $-SR^{13}$ where R^{13} is an alkoxy group which may be substituted. In aspects of the invention a "thioalkoxy group" has 1-6 carbon atoms and refers to a -S-(O)-C_1-C_6 alkyl group wherein C_1 -C_6 alkyl have the meaning as defined above. Illustrative examples of a straight or branched thioalkoxy group or radical having from 1 to 6 carbon atoms, also known as a C_1 -C_6 thioalkoxy, include thiomethoxy and thioethoxy.

The term "carbonyl" refers to a carbon radical having two of the four covalent bonds shared with an oxygen atom.

The term "carboxyl" ,alone or in combination, refers to -C(O)OR^{14}- wherein R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted. In aspects of the invention, the carboxyl groups are in an esterified form and may contain as an esterifying group lower alkyl groups. In particular aspects of the invention, -C(O)OR^{14} provides an ester or an amino acid derivative. An esterified form is also particularly referred to herein as a "carboxylic ester". In aspects of the invention a "carboxyl" may be substituted, in particular substituted with alkyl which is optionally substituted with one or more of amino, amine, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, or a heterocyclic. In particular aspects of the invention, the carboxyl group is methoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert.alkoxycarbonyl such as tert.butoxycarbonyl, arylmethyoxycarbonyl having one or two aryl radicals including without limitation phenyl optionally substituted by. for example. lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, halo, and/or nitro, such as benzyloxycarbonyl, methoxybenxyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2-bromoethoxycarbonyl, 2-iodoethoxycarbonyltert.butylcarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, diphenylmethoxy-carbonyl, benzhydroxycarbonyl, di-(4-methoxyphenyl-methoxycarbonyl, 2-bromoethoxycarbonyl, 2-iodoethoxycarbonyl, 2-trimethylsilylethoxycarbonyl, or 2-triphenylsilylethoxycarbonyl. Additional carboxyl groups in esterified form are silyloxycarbonyl groups including organic silyloxycarbonyl. The silicon substituent in such compounds may be substituted with lower alkyl (e.g. methyl), alkoxy (e.g. methoxy), and/or halo (e.g. chlorine). Examples of silicon substituents include trimethylsilyl and dimethyltert.butylsilyl.

The term "carboxamide", alone or in combination, refers to amino, monoalkylamino, dialkylamino, monocycloalkylamino, alkylcycloalkylamino, and dicycloalkylamino radicals, attached to one of two unshared bonds in a carbonyl group.

The term "nitro" means $-NO_2$-.

A radical in a cyclohexane polyalcohol compound may be substituted with one or more substituents apparent to a person skilled in the art including without limitation alkyl, alkenyl, alkynyl, alkanoyl, alkylene, alkenylene, hydroxyalkyl, haloalkyl, haloalkylene, haloalkenyl, alkoxy, alkenyloxy, alkenyloxyalkyl, alkoxyalkyl, aryl, alkylaryl, haloalkoxy, haloalkenyloxy, heterocyclic, heteroaryl, sulfonyl, sulfenyl, alkylsulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, aralkyl, heteroaralkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, cycloalkenyloxy, amino, oxy, halo, azido, thio, cyano, hydroxyl, phosphonato, phosphinato, thioalkyl, alkylamino, arylamino, arylsulfonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylamino, heteroaryloxy, heteroaryloxylalkyl, arylacetamidoyl, aryloxy, aroyl, aralkanoyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, haloaryloxyalkyl, heteroaroyl, heteroaralkanoyl, heteroaralkoxy,

heteroaralkoxyalkyl, thioaryl, arylthioalkyl, alkoxyalkyl, and acyl groups. In embodiments of the invention, the substituents include alkyl, alkoxy, alkynyl, halo, amino, thio, oxy, and hydroxyl.

While broad definitions of cyclohexane polyalcohol compounds are described herein for use in the present invention, certain compounds of formula I, II, III or IV may be more particularly described.

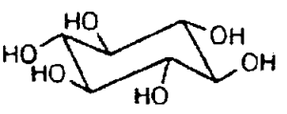
In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is an isolated, in particular pure, more particularly substantially pure, compound of the formula I, wherein X is a radical of scyllo-inositol, epi-inositol or a configuration isomer thereof, wherein

(a) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, or

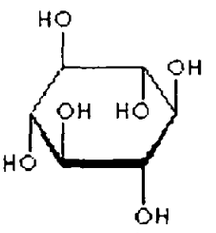
(b) one or more of, two or more of, or three or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a hydroxyl.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a scyllo-cyclohexanehexol compound, in particular pure or substantially pure scyllo-inositol. The compound "scyllo-inositol" is also referred to herein as AZD-103 or ELND005.

A "scyllo-cyclohexanehexol compound" includes compounds having the structure of the formula Va or Vb:



Va



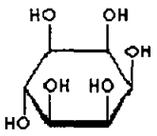
Vb

In embodiments, a scyllo-cyclohexanehexol compound, salt, or derivative thereof, in particular a pure or substantially pure scyllo-cyclohexanehexol compound, is used in the formulations, dosage forms, methods and uses disclosed herein. A scyllo-cyclohexanehexol compound includes a compound of the formula Va or Vb wherein one, two, three or four, preferably one, two or three, more preferably one or two hydroxyl groups are replaced by substituents, in particular univalent substituents, with retention of configuration. Suitable substituents include without limitation hydrogen, alkyl, acyl, alkenyl, cycloalkyl, halogen, $-NHR^1$ wherein R^1 is hydrogen, acyl, alkyl or $-R^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are the same or different and represent acyl or alkyl; $-PO_3H_2$; $-SR^4$ wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or $-O_3H$; and $-OR^3$ wherein R^3 is hydrogen, alkyl, or $-SO_3H$. In aspects of the invention, a scyllo-cyclohexanehexol compound does not include scyllo-cyclohexanehexol substituted with one or more phosphate group.

Particular aspects of the invention utilize scyllo-cyclohexanehexol compounds of the formula Va or Vb wherein one or more of the hydroxyl groups is replaced with alkyl, acyl, alkenyl, -NHR^1 wherein R^1 is hydrogen, acyl, alkyl or -R^2R^3 wherein R^2 and R^3 are the same or different and represent acyl or alkyl; -SR^4 wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or -O_3H; and -OR^3 wherein R^3 is hydrogen, alkyl, or -SO_3H, more particularly -SR^4 wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or -O_3H or -SO_3H. In embodiments of the invention, an epi-cyclohexanehexol compound, salt, or derivative thereof, in particular a pure or substantially pure epi-cyclohexanehexol compound, is used in the formulations, dosage forms, methods and uses disclosed herein.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is an epi-cyclohexanehexol compound, in particular pure or substantially pure epi-cyclohexanehexol compound.

An "epi-cyclohexanehexol compound" includes compounds having the base structure of formula VI:



VI

An epi-cyclohexanehexol compound includes a compound of the formula VI wherein one, two, three or four, preferably one, two or three, more preferably one or two hydroxyl groups are replaced by substituents, in particular univalent substituents, with retention of configuration. Suitable substituents include without limitation hydrogen, alkyl, acyl, alkenyl, cycloalkyl, halogen, -NHR^1 wherein R^1 is hydrogen, acyl, alkyl or -R^2R^3 wherein R^2 and R^3 are the same or different and represent acyl or alkyl; -PO_3H_2; -SR^4 wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or -O_3H; and -OR^3 wherein R^3 is hydrogen, alkyl, or -SO_3H.

Particular aspects of the invention utilize epi-cylcohexanehexol compounds of the formula VI wherein one or more of the hydroxyl groups is replaced with alkyl, acyl, alkenyl, -NHR^1 wherein R^1 is hydrogen, acyl, alkyl or -R^2R^3 wherein R^2 and R^3 are the same or different and represent acyl or alkyl; -SR^4 wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or -O_3H; and -OR^3 wherein R^3 is hydrogen, alkyl, or -SO_3H, more particularly -SR^4 wherein R^4 is hydrogen, alkyl, or -O_3H or -SO_3H.

In aspects of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is epi-cyclohexanehexol (i.e., epi-inositol), in particular pure or substantially pure epi-inositol.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is an isolated, in particular pure, more particularly, substantially pure, compound of the formula II wherein

(a) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, or

(b) one or more of, two or more of, or three or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonate, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano,

isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a hydroxyl.

In particular aspects of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound does not include a compound of the formula I or II where (a) when one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl or fluorine, more than 4 of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, (b) when one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is amino or azide, more than four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, (c) when two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are amino, more than three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and (d) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are isopropylidene.

In some aspects of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound is utilized where one or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, alkoxy, or halo, and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is hydrogen.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II where the hydrogen at one or more of positions 1, 2, 3, 4, 5, or 6 of formula I or II is substituted with a radical disclosed herein for R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6, including optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonate, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular optionally substituted alkyl, alkenyl, alkoxy, amino, imino, thiol, nitro, cyano, halo, or carboxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein one or more of, two or more of, or three or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonate, sulfoxide, sulfate, nitro, cyano, isocyanato, thioaryl, thioalkoxy, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, Cl, I, Br, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is an isolated, in particular pure, more particularly, substantially pure, compound of the formula I or II wherein one or more of, two or more of, or three or more of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, C_3-C_8 cycloalkoxy, acyloxy, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonate, sulfoxide, sulfate, isocyanato, thioaryl, thioalkoxy, selene, silyl, silyloxy, silythio, aryl, aroyl, aryloxy, arylC_1-C_6alkoxy, acetyl, heteroaryl, heterocyclic, amino, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, nitro, cyano, halo (e.g., Cl, I, or Br), carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a hydroxyl. In particular aspects, (a) when one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl or fluorine no more than 4 of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, (b) when one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is amino no more than four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, (c) when two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are amino, no more than three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, and (d) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are not isopropylidene.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I wherein R^2 is hydroxyl in an equatorial position, at least one, two, three, or four of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfenyl, sulfonyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br, and the other of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I wherein R^2 is hydroxyl in an equatorial position, at least two of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br, and the other of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein at least two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and one, two, three or four or more of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein at least two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and two or more of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, or acyloxy, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, amino, imino, cyano, isocyanato, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, halo, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, and carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein at least two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and three or more of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic,

acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, azido, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein at least three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and one, two, or three of the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein at least four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, and one or two of the other of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfonate, sulfenyl, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, azido, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, and R^3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, azido, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide. In embodiments, R^3 is selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, imino, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfoxide, sulfate, thioalkoxy, thioaryl, carboxyl, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, in particular alkoxy, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfoxide, sulfate, thioalkoxy, carboxyl, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide. In a particular embodiment, R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylC_1-C_6alkoxy, acetyl, halo, and carboxylic ester, in particular C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, arylC_1-C_6alkoxy, Cl, I, or Br.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I or II wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl, and R^2 is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, azido, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide. In embodiments, R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_2-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyloxy, C_3-C_8 cycloalkyl, C_3-C_8 cycloalkenyl, C_3-C_8 cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylC_1-C_6alkoxy, acetyl, halo, and carboxylic ester.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one, two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are each independently:

(a) alkyl with 1 to 24 carbon atoms, in particular 1 to 10 or 1 to 6 carbon atoms;

(b) cycloalkyl with 3 to 16 carbon atoms, in particular 3 to 10 or 3 to 6 carbon atoms;

(c) alkenyl with 2 to 24 carbon atoms, in particular 2 to 10 or 2 to 6 carbon atoms;

(d) cycloalkenyl with 4 to 16 carbon atoms, in particular 4 to 10 or 4 to 6 carbon atoms;

(e) aryl with 4 to 24 carbon atoms, in particular 4 to 10, 4 to 8, or 6 or carbon atoms;

(f) aralkyl, alkaryl, aralkenyl, or alkenylaryl;

(g) heterocyclic group comprising 3 to 10, in particular 3 to 8 or 3 to 6 ring members and at least one atom selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, and sulfur;

(h) alkoxy with 1 to 6 carbon atoms or 1 to 3 carbon atoms in particular methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy or tert-butoxy, especially methoxy, or

(i) halo, in particular fluorine, chlorine, or bromine, especially chlorine.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2 is hydroxyl and one, two, three, four or five of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl, octadecyl, eicosyl, docosyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy, tert-butoxy, chloro, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, vinyl, allyl, propenyl, octadienyl, octenyl, decenyl, dodecenyl, tetradecenyl, hexadecenyl, octadecenyl, octadecadienyl, nonadecenyl, octadecatrienyl, arachidonyl, cyclopentenyl, cycopentadienyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, phenyl, biphenyl, terphenyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthrenyl, pyridyl, furyl, or thiazolyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1 is hydroxyl and one, two, three, four or five of R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl, octadecyl, eicosyl, docosyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy, tert-butoxy, chloro, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, vinyl, allyl, propenyl, octadienyl, octenyl, decenyl, dodecenyl, tetradecenyl, hexadecenyl, octadecenyl, octadecadienyl, nonadecenyl, octadecatrienyl, arachidonyl, cyclopentenyl, cycopentadienyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, phenyl, biphenyl, terphenyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthrenyl, pyridyl, furyl, or thiazolyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one or two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are carboxyl, carbamyl, sulfonyl, or a heterocyclic comprising a N atom, more particularly N-methylcarbamyl, N-propylcarbamyl, N-cyanocarbamyl, aminosulfonyl, isoxazolyl, imidazolyl, and thiazolyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV where R^2 is hydroxyl; and R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6 alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10}aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10}heteroaryl, C_3-C_{10} heterocyclic, C_1-C_6acyl, C_1-C_6acyloxy, hydroxyl, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10}heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic; provided that R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are not all hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV where R^2 is hydroxyl; one of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 is hydroxyl; and four of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10} aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10}heterocyclic, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 acyloxy, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10} heteroaryl and C_3-C_{10} heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV where R^2 is hydroxyl; two of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl; and three of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10} aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10}heterocyclic, C_1-C_6acyl, C_1-C_6 acyloxy, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10}heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV where R^2 is hydroxyl; three of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 is hydroxyl; and two of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10} aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10}heterocyclic, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 acyloxy, $-NH_2$,

-NHR^7, -NR^7R^8-, =NR^7, -$S(O)_2R^7$, -SH, -SO_3H, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, -$Si(R^7)_3$, -$OSi(R^7)_3$, -CO_2H, -CO_2R^7, oxo, -PO_3H, -$NHC(O)R^7$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^7$, -$C(O)NR^7R^8$, -$NHS(O)_2R^7$, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2NHR^7$, and -$S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10}heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV where R^2 is hydroxyl; four of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl; and one of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_3-C_{10}cycloalkoxy, C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10}aryloxy, C_6-C_{10} aryl-C_1-C_3alkoxy, C_6-C_{10}aroyl, C_6-C_{10}heteroaryl, C_3-C_{10}heterocyclic, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 acyloxy, -NH_2, -NHR^7, -NR^7R^8-, =NR^7, -$S(O)_2R^7$, -SH, -SO_3H, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, -$Si(R^7)_3$, -$OSi(R^7)_3$, -CO_2H, -CO_2R^7, oxo, -PO_3H, -$NHC(O)R^7$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^7$, -$C(O)NR^7R^8$, -$NHS(O)_2R^7$, -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2NHR^7$, and -$S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10}heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV wherein one of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 is C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6acyl, halo, oxo, =NR^7, -$NHC(O)R^7$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^7$, -$C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, or –SO_2R^7, wherein R^7R^8 are as defined above; and no more than four of the remainder of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV wherein two of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6acyl, halo, oxo, =NR^7, -$NHC(O)R^7$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^7$, -$C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, or -SO_2R^7, wherein R^7R^8 are as defined above; and no more than three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV wherein three of R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are C_1-C_6alky, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkyl, halo, oxo, =NR^7, -$NHC(O)R^7$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHR^7$, -$C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, or -SO_2R^7, wherein R^7R^8 are as defined above; and no more than two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one, two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, alkoxy, acetyl, halo, carboxylic ester, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl

(e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl).

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, alkoxy, acetyl, halo, carboxylic ester, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl).

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, alkoxy, acetyl, halo, carboxylic ester, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl).

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, alkoxy, acetyl, halo, carboxylic ester, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo,

haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl).

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl).

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one, two, or three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently $-OR^{15}$ where R^{15} is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide or a carbohydrate. In an aspect, wherein one, two, or three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently $-OR^{15}$ where R^{15} is C_1-C_6 alkyl, most particularly C_1-C_3 alkyl.

In selected cyclohexane polyalcohol compounds of the formula I, II, III or IV, at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is - CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In particular embodiments of the invention, R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In particular embodiments of the invention, R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In particular embodiments of the invention, R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, which may be substituted with alkyl, halo (e.g., fluoro), substituted alkyl (e.g. alkylhalo, haloalkylhalo, alkylhaloalkyl), cyano, amino, nitro, or cycloalkyl, more particularly CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or a 3-4 membered cycloalkyl (e.g. cyclopropyl). In particular embodiments of the invention, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is $-OR^{20}$ wherein R^{20} is CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, or cyclopropyl. In another particular embodiment of the invention, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV, wherein two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is optionally substituted alkoxy; and the remainder of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 if any are

independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_1-C_6acyl, C_1-C_6 acyloxy, hydroxyl, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}arylC_1-C_3alkyl, C_6-C_{10}heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV, wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; and one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is C_1-C_6alkoxy; for example at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula IV, wherein two, three, or four of R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; R^1 is optionally substituted alkoxy; and the remainder of R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1.C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_1-C_6acyl, C_1-C_6acyloxy, hydroxyl, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10} heteroaryl and C_3-C_{10} heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula IV, wherein R^1 is C_1-C_6 alkoxy; and R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl; for example R^1 is methoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with alkyl, in particular C_1-C_6 alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo) which may be substituted. In particular embodiments five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a haloalkoxyalkyl, in particular fluoromethoxymethyl, chloromethoxyethyl, trifluoromethoxymethyl, difluoromethoxyethyl, or trifluoroethoxymethyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is substituted alkoxy, in particular

alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is substituted alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy substituted with alkyl, in particular lower alkyl, more particularly C_1-C_3 alkyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^1, R^2, R^3, R^4, and

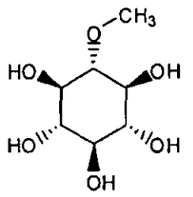
R^6 are hydroxyl and R^5 is is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is alkoxy, in particular alkoxy having about 1-6 carbon atoms, more particularly methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy and tert-butoxy, substituted with halo (e.g., fluoro, chloro or bromo). In particular embodiments R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is is fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, tetrafluoroethoxy, pentafluoroethoxy, or fluoropropoxy.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is methyl-scyllo-inositol



In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one, two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a carboxylic ester. In aspects of the invention at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a

heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a carboxylic ester.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a carboxylic ester.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is a carboxylic ester.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is a carboxylic ester.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is $-C(O)OR^{14}$ where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is a carboxylic ester. In aspects of

the invention, R^6 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

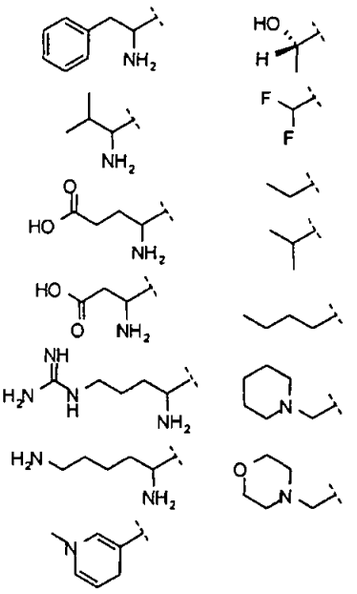
In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is a carboxylic ester. In aspects of the invention, R^5 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is a carboxylic ester. In aspects of the invention, R^4 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

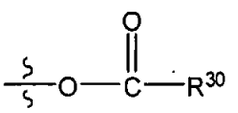
In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is a carboxylic ester. In aspects of the invention, R^3 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is a carboxylic ester. In aspects of the invention, R^2 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is a carboxylic ester. In aspects of the invention, R^1 is -C(O)OR^{14} where R^{14} is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, thiol, aryl, heteroaryl, thioalkyl, thioaryl, thioalkoxy, or a heterocyclic ring, which may optionally be substituted, in particular substituted with alkyl substituted with one or more of alkyl, amino, halo, alkylamino, aryl, carboxyl, aryl, or a heterocyclic. In particular embodiments, R^{14} is selected to provide an amino acid derivative or an ester derivative. In preferred embodiments of the invention R^{14} is one of the following:



In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein one, two or three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently:



where R^{30} is alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein at least one, two, three or four of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are alkyl, halo, alkoxy, sulfonyl, sulfinyl, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, carboxyl, in particular C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halo.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is each independently $-CH_3$, $-OCH_3$, F, N_3, NH_2, SH, NO_2, CF_3, OCF_3, SeH, Cl, Br, I or CN with the proviso that four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and one of R^1, R^2, R^3, R^4,

R^5, or R^6, and more particularly R^2 or R^3, is selected from the group consisting of -CH_3, -OCH_3, CF_3, F, SeH, Cl, Br, I and CN.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are selected from the group consisting of-CH_3, -OCH_3, CF_3, F, -NO_2, SH, SeH, Cl, Br, I and CN.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV, wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; and one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is each independently selected from the group CH_3, OCH_3, NO_2, CF_3, OCF_3, F, Cl, Br, I and CN.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV, wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; and one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is selected from CH_3, OCH_3, NO_2, CF_3, OCF_3, F, Cl, Br, I and CN.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are lower alkyl, especially methyl, ethyl, butyl, or propyl, preferably methyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are lower cycloalkyl, especially cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein two of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein three of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4,

R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl, the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkoxy, alkenyloxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, arylalkoxy, aroyl, heteroaryl, heterocyclic, acyl, acyloxy, sulfoxide, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfonate, sulfinyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, thioalkoxy, thioaryl, nitro, cyano, isocyanato, halo, seleno, silyl, silyloxy, silylthio, carboxyl, carboxylic ester, carbonyl, carbamoyl, or carboxamide, especially alkyl, amino, imino, azido, thiol, thioalkyl, nitro, thioalkoxy, cyano, or halo, preferably C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, acetyl, halo, or carboxylic ester, and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula III or IV, wherein two, three, four or five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is halo; and the remainder of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6, if any, are independently C_1-C_6alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_1-C_6acyl, C_1-C_6 acyloxy, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10} heteroaryl and C_3-$C_{10\ B}$heterocyclic.

In still another aspect, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of formula III or IV, wherein four of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 are hydroxyl; one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is halo; and one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or $R^6$is selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1C_6alkoxy, C_2-C_6alkenyloxy, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 acyloxy, hydroxyl, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, cyano, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, $-Si(RP^{7P})B_{3B}$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, and $-S(O)_2NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are independently selected from C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_3-C_{10}cycloalkyl, C_4-C_{10}cycloalkenyl, C_6-C_{10}aryl, C_6-C_{10}aryl C_1-C_3alkyl, C_6-C_{10} heteroaryl and C_3-C_{10}heterocyclic., and at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, or R^6 is halo.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein five of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 are hydroxyl and the other of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and/or R^6 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is halo, in particular fluorine,

chlorine or bromine, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5 are hydroxyl and R^6 is chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^4, and R^6 are hydroxyl and R^5 is chloro.

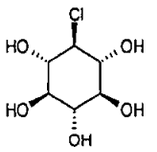
In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^3, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^4 is chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^1, R^2, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^3 is chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^1, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^2 is chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is a compound of the formula I, II, III or IV wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is halo, in particular fluoro, chloro or bromo, more particularly chloro. In a particular embodiment of the invention, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are hydroxyl and R^1 is chloro.

In embodiments of the invention, the cyclohexane polyalcohol compound is 1-chloro-1-deoxy-scyllo-inositol.



Cyclohexane polyalcohol compounds utilized in the invention may be prepared using reactions and methods generally known to the person of ordinary skill in the art, having regard to that knowledge and the disclosure of this application. The reactions are performed in a solvent appropriate to the reagents and materials used and suitable for the reactions being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the compounds should be consistent with the proposed reaction steps. This will sometimes require modification of the order of the synthetic steps or selection of one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention. It will also be recognized that another major consideration in the development of a synthetic route is the selection of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in

this invention. An authoritative account describing the many alternatives to the skilled artisan is Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

The starting materials and reagents used in preparing cyclohexane polyalcohol compounds are either available from commercial suppliers such as the Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), Sigma (St. Louis, Mo.), or Lancaster Synthesis Inc. (Windham, N.H.) or are prepared by methods well known to a person of ordinary skill in the art, following procedures described in such references as Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis,* vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,* vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: *Advanced Organic Chemistry,* 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y.; and Larock: *Comprehensive Organic Transformations,* VCH Publishers, New York, 1989.

The starting materials, intermediates, and cyclohexane polyalcohol compounds may be isolated and purified using conventional techniques, such as precipitation, filtration, distillation, crystallization, chromatography, and the like. The compounds may be characterized using conventional methods, including physical constants and spectroscopic methods, in particular HPLC.

Cyclohexane polyalcohol compounds which are basic in nature can form a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. In practice it is desirable to first isolate a cyclohexane polyalcohol compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then convert the latter to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained.

Cyclohexane polyalcohol compounds which are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. These salts may be prepared by conventional techniques by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are typically employed to ensure completeness of reaction and maximum product yields.

Scyllo-cyclohexane polyalcohol compounds can be prepared using conventional processes or they may be obtained from commercial sources. For example, scyllo-cyclohexane polyalcohol compounds can be prepared using chemical and/or microbial processes. In aspects of the invention, a scyllo-inositol is produced using process steps described by M. Sarmah and Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100, Husson, C., et al, Carbohyrate Research 307 (1998) 163-165; Anderson R. and E.S. Wallis, J. American Chemical Society (US), 1948, 70:2931-2935; Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23:329-330; Chung, S.K. et al., Bioorg Med Chem. 1999, 7(11):2577-89; or Kiely D.E., and Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90:3289-3290; described in JP09-140388, DE 3,405,663 (Merck Patent

GMBH), JP04-126075, JP05-192163, or WO06109479, or described in WO0503577, US20060240534, EP1674578, JP9140388, JP09140388, JP02-184912, JP03-102492 (Hokko Chemical Industries). In particular aspects of the compositions and methods of the invention, a scyllo-inositol is prepared using the chemical process steps described in Husson, C., et al, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165. In other aspects of the compositions and methods of the invention, a scyllo-inositol is prepared using microbial process steps similar to those described in WO05035774 (EP1674578 and US20060240534) JP2003102492, or JP09140388 (Hokko Chemical Industries). Derivatives may be produced by introducing into a scyllo-cyclohexanehexol using methods well known to a person of ordinary skill in the art.

In aspects of the invention, an epi-inositol can be prepared using chemical and/or microbial processes. For example, an epi-inositol may be prepared by the process described by V. Pistarà (Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000), Magasanik B., and Chargaff E. (J Biol Chem, 1948, 174:173188), US Patent No. 7,157,268, or in PCT Published Application No. WO0075355. Derivatives may be produced by introducing substituents into an epi-inositol using methods well known to a person of ordinary skill in the art.

A cyclohexane polyalcohol compound may additionally comprise a carrier, including without limitation one or more of a polymer, carbohydrate, peptide or derivative thereof. A carrier may be substituted with substituents described herein including without limitation one or more alkyl, amino, nitro, halogen, thiol, thioalkyl, sulfate, sulfonyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfoxide, hydroxyl groups. A carrier can be directly or indirectly covalently attached to a compound of the invention. In aspects of the invention the carrier is an amino acid including alanine, glycine, proline, methionine, serine, threonine, or asparagine. In other aspects the carrier is a peptide including alanyl-alanyl, prolyl-methionyl, or glycyl-glycyl.

A carrier also includes a molecule that targets a compound of the invention to a particular tissue or organ. In particular, a carrier may facilitate or enhance transport of a compound of the invention to the brain by either active or passive transport.

A "polymer" as used herein refers to molecules comprising two or more monomer subunits that may be identical repeating subunits or different repeating subunits. A monomer generally comprises a simple structure, low-molecular weight molecule containing carbon. Polymers can be optionally substituted. Examples of polymers which can be used in the present invention are vinyl, acryl, styrene, carbohydrate derived polymers, polyethylene glycol (PEG), polyoxyethylene, polymethylene glycol, poly-trimethylene glycols, polyvinylpyrrolidone, polyoxyethylene-polyoxypropylene block polymers, and copolymers, salts, and derivatives thereof. In particular aspects of the invention, the polymer is poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid); poly(2-acrylamido-2-methyl,-1-propanesulfonic acid-coacrylonitrile, poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid-co-styrene), poly(vinylsulfonic acid); poly(sodium 4-styrenesulfonic acid); and sulfates and sulfonates derived therefrom; poly(acrylic acid), poly(methylacrylate), poly(methyl methacrylate), and poly(vinyl alcohol).

A "carbohydrate" as used herein refers to a polyhydroxyaldehyde, or polyhydroxyketone and derivatives thereof. The simplest carbohydrates are monosaccharides, which are small straight-chain aldehydes and ketones with many hydroxyl groups added, usually one on each carbon except the functional group. Examples of monosaccharides include erythrose, arabinose, allose, altrose, glucose, mannose, threose, xylose, gulose, idose, galactose, talose, aldohexose, fructose, ketohexose, ribose, and aldopentose. Other

carbohydrates are composed of monosaccharide units, including disaccharides, oligosaccharides, or polysaccharides, depending on the number of monosaccharide units. Disaccharides are composed of two monosaccharide units joined by a covalent glycosidic bond. Examples of disaccharides are sucrose, lactose, and maltose. Oligosaccharides and polysaccharides, are composed of longer chains of monosaccharide units bound together by glycosidic bonds. Oligosaccharides generally contain between 3 and 9 monosaccharide units and polysaccharides contain greater than 10 monosaccharide units. A carbohydrate group may be substituted at one two, three or four positions, other than the position of linkage to a compound of the formula I, II, III or IV. For example, a carbohydrate may be substituted with one or more alkyl, amino, nitro, halo, thiol, carboxyl, or hydroxyl groups, which are optionally substituted. Illustrative substituted carbohydrates are glucosamine or galactosamine.

In aspects of the invention, the carbohydrate is a sugar, in particular a hexose or pentose and may be an aldose or a ketose. A sugar may be a member of the D or L series and can include amino sugars, deoxy sugars, and their uronic acid derivatives. In embodiments of the invention where the carbohydrate is a hexose, the hexose is selected from the group consisting of glucose, galactose, or mannose, or substituted hexose sugar residues such as an amino sugar residue such as hexosamine, galactosamine, glucosamine, in particular D-glucosamine (2-amino-2-doexy-D-glucose) or D-galactosamine (2-amino-2-deoxy-D-galactose). Suitable pentose sugars include arabinose, fucose, and ribose.

The term "carbohydrate" also includes glycoproteins such as lectins (e.g. concanavalin A, wheat germ agglutinin, peanutagglutinin, seromucoid, and orosomucoid) and glycolipids such as cerebroside and ganglioside.

A "peptide" for use as a carrier in the practice of the present invention includes one, two, three, four, or five or more amino acids covalently linked through a peptide bond. A peptide can comprise one or more naturally occurring amino acids, and analogs, derivatives, and congeners thereof. A peptide can be modified to increase its stability, bioavailability, solubility, etc. "Peptide analogue" and "peptide derivative" as used herein include molecules which mimic the chemical structure of a peptide and retain the functional properties of the peptide. In aspects of the invention the carrier is an amino acid such as alanine, glycine, proline, methionine, serine, threonine, histidine, or asparagine. In other aspects the carrier is a peptide such as alanyl-alanyl, prolyl-methionyl, or glycyl-glycyl. In still other aspects, the carrier is a polypeptide such as albumin, antitrypsin, macroglobulin, haptoglobin, caeruloplasm, transferrin, α- or β- lipoprotein, β- or γ-globulin or fibrinogen.

Approaches to designing peptide analogues, derivatives and mimetics are known in the art. For example, see Farmer, P. S. in Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, New York, 1980, vol. 10, pp. 119-143; Ball. J. B. and Alewood, P. F. (1990) J Mol. Recognition 3:55; Morgan, B. A. and Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; and Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10:270. See also Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" in Taylor, M. D. and Amidon, G. L. (eds.) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism, Chapter 17; Smith, A. B. 3rd, et al. (1995) J. Am. Chem. Soc. 117:11113-11123; Smith, A. B. 3rd, et al. (1994) J. Am. Chem. Soc. 116:9947-9962; and Hirschman, R., et al. (1993) J. Am. Chem. Soc. 115:12550-12568.

Examples of peptide analogues, derivatives and peptidomimetics include peptides substituted with one or more benzodiazepine molecules (see e.g., James, G. L. et al. (1993) Science 260:1937-1942), peptides with methylated amide linkages and "retro-inverso" peptides (see U.S. Pat. No. 4,522,752 by Sisto).

Examples of peptide derivatives include peptides in which an amino acid side chain, the peptide backbone, or the amino- or carboxy-terminus has been derivatized (e.g., peptidic compounds with methylated amide linkages).

The term mimetic, and in particular, peptidomimetic, is intended to include isosteres. The term "isostere" refers to a chemical structure that can be substituted for a second chemical structure because the steric conformation of the first structure fits a binding site specific for the second structure. The term specifically includes peptide back-bone modifications (i.e., amide bond mimetics) well known to those skilled in the art. Such modifications include modifications of the amide nitrogen, the alpha-carbon, amide carbonyl, complete replacement of the amide bond, extensions, deletions or backbone crosslinks. Other examples of isosteres include peptides substituted with one or more benzodiazepine molecules (see e.g., James, G. L. et al. (1993) Science 260:1937-1942)

Other possible modifications include an N-alkyl (or aryl) substitution ([CONR]), backbone crosslinking to construct lactams and other cyclic structures, substitution of all D-amino acids for all L-amino acids within the compound ("inverso" compounds) or retro-inverso amino acid incorporation ([NHCO]). By "inverso" is meant replacing L-amino acids of a sequence with D-amino acids, and by "retro-inverso" or "enantio-retro" is meant reversing the sequence of the amino acids ("retro") and replacing the L-amino acids with D-amino acids. For example, if the parent peptide is Thr-Ala-Tyr, the retro modified form is Tyr-Ala-Thr, the inverso form is thr-ala-tyr, and the retro-inverso form is tyr-ala-thr (lower case letters refer to D-amino acids). Compared to the parent peptide, a retro-inverso peptide has a reversed backbone while retaining substantially the original spatial conformation of the side chains, resulting in a retro-inverso isomer with a topology that closely resembles the parent peptide. See Goodman et al. "Perspectives in Peptide Chemistry" pp. 283-294 (1981). See also U.S. Pat. No. 4,522,752 by Sisto for further description of "retro-inverso" peptides.

A peptide can be attached to a compound of the invention through a functional group on the side chain of certain amino acids (e.g. serine) or other suitable functional groups. In embodiments of the invention the carrier may comprise four or more amino acids with groups attached to three or more of the amino acids through functional groups on side chains. In another embodiment, the carrier is one amino acid, in particular a sulfonate derivative of an amino acid, for example cysteic acid.

"Disorders and/or diseases", "disorder(s)" and "disease(s)" are used interchangeably herein and include a condition characterized by abnormal protein folding or aggregation or abnormal amyloid formation, deposition, accumulation or persistence, or amyloid lipid interactions. In some aspects, the term includes conditions characterized by abnormal protein folding or aggregation or amyloid formation, deposition, accumulation or persistence. In particular aspects, the disease is a condition of the central or peripheral nervous system or systemic organ. In more particular aspects the terms include conditions associated with the formation, deposition, accumulation, or persistence of amyloid or amyloid fibrils, comprising an amyloid protein comprising or selected from the group consisting of Aβ amyloid, AA

amyloid, AL amyloid, IAPP amyloid, PrP amyloid, α_2-microglobulin amyloid, transthyretin, prealbumin, and procalcitonin, especially Aβ amyloid and IAPP amyloid. A disorder and/or disease may be a condition where it is desirable to dissociate abnormally aggregated proteins and/or dissolve or disrupt pre-formed or pre-deposited amyloid or amyloid fibril.

In certain aspects of the invention the disease is an amyloidosis. "Amyloidosis" refers to a diverse group of diseases of acquired or hereditary origin and characterized by the accumulation of one of several different types of protein fibrils with similar properties called amyloid. Amyloid can accumulate in a single organ or be dispersed throughout the body. The disease can cause serious problems in the affected areas, which may include the heart, brain, kidneys and digestive tract. The fibrillar composition of amyloid deposits is an identifying characteristic for various amyloid diseases. Intracerebral and cerebrovascular deposits composed primarily of fibrils of beta amyloid peptide (β-AP) are characteristic of Alzheimer's disease (both familial and sporadic forms); islet amyloid protein peptide (IAPP; amylin) is characteristic of the fibrils in pancreatic islet cell amyloid deposits associated with type II diabetes; and, β-2-microglobulin is a major component of amyloid deposits which form as a consequence of long term hemodialysis treatment. Prion-associated diseases, such as Creutzfeld-Jacob disease, scrapie, bovine spongiform encephalitis, and the like are characterized by the accumulation of a protease-resistant form of a prion protein (designated as AScr ro PrP-27).

Certain disorders are considered to be primary amyloidoses in which there is no evidence for preexisting or coexisting disease. Primary amyloidoses are typically characterized by the presence of "amyloid light chain-type" (AL-type) protein fibrils. In secondary amyloidosis there is an underlying chronic inflammatory or infectious disease state (e.g., rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis, Reiter's syndrome, Adult Still's disease, Behcet's Syndrome, Crohn's disease, chronic microbial infections such as osteomyelitis, tuberculosis, and leprosy, malignant neoplasms such as Hodgkin's lymphoma, renal carcinoma, carcinomas of the gut, lung, and urogenital tract, basel cell carcinoma, and hairy cell carcinoma). Secondary amyloidosis is characterized by deposition of AA type fibrils derived from serum amyloid A protein (ApoSSA). Heredofamilial amyloidoses may have associated neuropathic, renal, or cardiovascular deposits of the ATTR transthyretin type, and they include other syndromes having different amyloid components (e.g., familial Mediterranean fever which is characterized by AA fibrils). Other forms of amyloidosis include local forms, characterized by focal, often tumor-like deposits that occur in isolated organs. In addition, amyloidoses are associated with aging, and are commonly characterized by plaque formation in the heart or brain. Amyloidoses includes systemic diseases such as adult-onset disabetes, complications from long-term hemodialysis and consequences of chronic inflammation or plasma cell dyscrasias.

Amyloid diseases that can be treated and/or prevented using the compounds, compositions and methods of the invention include without limitation, Alzheimer's disease, Down's syndrome, dementia pugilistica, multiple system atrophy, inclusion body myositosis, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type, Nieman-Pick disease type C, cerebral β-amyloid angiopathy, dementia associated with cortical basal degeneration, the amyloidosis of type 2 diabetes, the amyloidosis of chronic

inflammation, the amyloidosis of malignancy and Familial Mediterranean Fever, the amyloidosis of multiple myeloma and B-cell dyscrasias, nephropathy with urticaria and deafness (Muckle - Wells syndrome), amyloidosis associated with systemic inflammatory diseases, idiopathic primary amyloidosis associated with myeloma or macroglobulinemia; amyloidosis associated with immunocyte dyscrasia; monoclonal gammopathy; occult dyscrasia; local nodular amyloidosis associated with chronic inflammatory diseases; amyloidosis associated with several immunocyte dyscrasias; familial amyloid polyneuropathy; hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases, amyloidosis associated with chronic hemodialysis, diabetes type II, insulinoma, the amyloidosis of the prion diseases, (transmissible spongiform encephalopathies prion diseases), Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straussler syndrome, Kuru, and scrapie, the amyloidosis associated with carpal tunnel syndrome, senile cardiac amyloidosis, familial amyloidotic polyneuropathy, and the amyloidosis associated with endocrine tumors, especially Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

In aspects of the invention, disorders and/or diseases include conditions associated with the formation, deposition, accumulation, or persistence of amyloid fibrils, especially the fibrils of an amyloid protein selected from the group consisting of Aβ amyloid, AA amyloid, AL amyloid, IAPP amyloid, PrP amyloid, α_2-microglobulin amyloid, transthyretin, prealbumin, and procalcitonin, especially Aβ amyloid and IAPP amyloid. Examples of such diseases include Alzheimer's disease, Down's syndrome, dementia pugilistica, multiple system atrophy, inclusion body myositosis, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type, Nieman-Pick disease type C, cerebral β-amyloid angiopathy, dementia associated with cortical basal degeneration, the amyloidosis of type 2 diabetes, the amyloidosis of chronic inflammation, the amyloidosis of malignancy and Familial Mediterranean Fever, the amyloidosis of multiple myeloma and B-cell dyscrasias, the amyloidosis of the prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straussler syndrome, kuru, and scrapie, the amyloidosis associated with carpal tunnel syndrome, senile cardiac amyloidosis, familial amyloidotic polyneuropathy, and the amyloidosis associated with endocrine tumors, especially Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

In other aspects of the invention, disorders and/or diseases that can be treated and/or prevented using the compounds, compositions and methods of the invention include conditions of the central or peripheral nervous system or a systemic organ that result in the deposition of proteins, protein fragments, and peptides in beta-pleated sheets, fibrils, and/or aggregates or oligomers. In particular the disease is Alzheimer's disease, presenile and senile forms; amyloid angiopathy; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease-related dementia (e.g., vascular or Alzheimer dementia); tauopathy (e.g., argyrophilic grain dementia, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, diffuse neurofibrillary tangles with calcification, frontotemporal dementia with parkinsonism, Prion-related disease, Hallervorden-Spatz disease, myotonic dystrophy, Niemann-Pick disease type C, non-Guamanian Motor Neuron disease with neurofibrillary tangles, Pick's disease, postencephalitic parkinsonism, cerebral amyloid angiopathy, progressive subcortical gliosis, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitis, and tangle only dementia), alpha-synucleinopathy (e.g., dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy with glial cytoplasmic inclusions, Shy-Drager syndrome, spinocerebellar ataxia (e.g., DRPLA or Machado-Joseph Disease); striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy, neurodegeneration with brain iron

accumulation type I, olfactory dysfunction, and amyotrophic lateral sclerosis); Parkinson's disease (e.g., familial or non-familial); Amyotrophic Lateral Sclerosis; Spastic paraplegia (e.g., associated with defective function of chaperones and/or triple A proteins); Huntington's Disease, spinocerebellar ataxia, Freidrich's Ataxia; neurodegenerative diseases associated with intracellular and/or intraneuronal aggregates of proteins with polyglutamine, polyalanine or other repeats arising from pathological expansions of tri- or tetra-nucleotide elements within corresponding genes; cerebrovascular diseases; Down's syndrome; head trauma with post-traumatic accumulation of amyloid beta peptide; Prion related disease (Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, and variant Creutzfeldt-Jakob disease); Familial British Dementia; Familial Danish Dementia; Presenile Dementia with Spastic Ataxia; Cerebral Amyloid Angiopathy, British Type; Presenile Dementia With Spastic Ataxia Cerebral Amyloid Angiopathy, Danish Type; Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies (FENIB); Amyloid Polyneuropathy (e.g., senile amyloid polyneuropathy or systemic Amyloidosis); Inclusion Body myositis due to amyloid beta peptide; Familial and Finnish Type Amyloidosis; Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma; Familial Mediterranean Fever; chronic infections and inflammations; and Type II Diabetes Mellitus associated with islet amyloid polypeptide (IAPP).

In aspects of the invention, in particular combination therapies, the disorder and/or disease is a neuronal disorder (e.g., Alzheimer's disease, Down Syndrome, Parkinson disease, Chorea Huntington, pathogenic psychotic conditions, schizophrenia, impaired food intake, sleep-wakefulness, impaired homeostatic regulation of energy metabolism, impaired autonomic function, impaired hormonal balance, impaired regulation, body fluids, hypertension, fever, sleep dysregulation, anorexia, anxiety related disorders including depression, seizures including epilepsy, drug withdrawal and alcoholism, neurodegenerative disorders including cognitive dysfunction and dementia).

The compounds of the invention may also act to inhibit or prevent α-synuclein/NAC fibril formation, inhibit or prevent α-synuclein/NAC fibril growth, and/or cause disassembly, disruption, and/or disaggregation of preformed α-synuclein/NAC fibrils and α-synuclein/NAC-associated protein deposits. Examples of synuclein diseases or synucleinopathies suitable for treatment with a compound or composition of the invention are diseases associated with the formation, deposition, accumulation, or persistence of synuclein fibrils, especially α-synuclein fibrils, including without limitation Parkinson's disease, familial Parkinson's disease, Lewy body disease, the Lewy body variant of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, olivopontocerebellar atrophy, neurodegeneration with brain iron accumulation type I, olfactory dysfunction, and the Parkinsonism-dementia complex of Guam.

In aspects of the invention, the disease is a Motor Neuron Disease associated with filaments and aggregates of neurofilaments and/or superoxide dismutase proteins, the Spastic paraplegia associated with defective function of chaperones and/or triple A proteins, or a spinocerebellar ataxia such as DRPLA or Machado-Joseph Disease.

In other aspects of the invention, the disease is a Prion Disease including Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Strausller-Scheinfer disease, and variant Creutzfeldt-Jakob disease and a Amyloid Polyneuropathy including senile amyloid polyneuropathy or systemic amyloidosis.

In embodiments of the invention, the disease is Alzheimer's disease or Parkinson's disease including familial and non-familial types.

Alzheimer's disease (AD) affects about 4.5 million men and women in the United States alone. The incidence of Alzheimer's disease increases with age, and it affects up to 50 percent of people older than 85, with the risk generally increasing with age. Thus, one of the risk factors to consider when assessing whether a patient or patient population is a suitable host for the treatment and/or prevention of Alzheimer's disease is age. Of course signs or symptoms of the disease are an even better predictor. However, in many cases in people with Alzheimer's disease, changes in the brain may begin 10 to 20 years before any visible signs of dementia or symptoms appear. Thus, early treatment, even before the onset of visible signs, would positively affect the treatment and/or prevention of Alzheimer's disease, or would at least delay the effects thereof, or decrease their severity.

There are many diagnostic tests available to practitioners that help assess a patient's chance of having and/or developing Alzheimer's disease. These tests include, for example, tests known in the field as Mini-mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test, Clinical Dementia Rating (CDR) scale, Mini–Mental State Examination (MMSE), Functional Assessment, e.g., using a Functional Assessment Staging (FAST) scale, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), among other tests known in the art. Many tests focus on assessment of memory, problem-solving, vision-motor coordination, attention, and abstract thinking, such as performing simple calculations in one's head. Doctors use a variety of assessments and laboratory measurements to make a diagnosis.

Brains of individuals with AD exhibit characteristic lesions termed senile (or amyloid) plaques, amyloid angiopathy (amyloid deposits in blood vessels) and neurofibrillary tangles. Large numbers of these lesions, particularly amyloid plaques and neurofibrillary tangles, are generally found in several areas of the human brain important for memory and cognitive function in patients with AD. Smaller numbers of these lesions in a more restricted anatomical distribution are also found in the brains of most aged humans who do not have clinical AD. Amyloid plaques and amyloid angiopathy also characterize the brains of individuals with Trisomy 21 (Down's Syndrome) and Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type (HCHWA-D). Detection of such lesions, using MRI, CT, PET, SPECT, etc., is also useful in diagnosing AD.

In certain aspects of the invention, the disease may be characterized by an inflammatory process due to the presence of macrophages by an amyloidogenic protein or peptide. A method of the invention may involve inhibiting macrophage activation and/or inhibiting an inflammatory process. A method may comprise decreasing, slowing, ameliorating, or reversing the course or degree of macrophage invasion or inflammation in a patient.

A disease may be a condition that is associated with a molecular interaction that can be disrupted or dissociated with a compound of the invention. "A molecular interaction that can be disrupted or dissociated with a compound of the invention" includes an interaction comprising an amyloid protein and a protein or glycoprotein. An interaction comprising an amyloid protein includes an amyloid protein-amyloid protein interaction, amyloid-proteoglycan interaction, amyloid-proteoglycan/glycosaminoglycan (GAG) interaction

and/or amyloid protein-glycosaminoglycan interaction. An interacting protein may be a cell surface, secreted or extracellular protein.

A disease that may be treated or prevented using a compound or composition of the invention includes a disease that would benefit from the disruption or dissolution of a molecular interaction comprising an amyloid protein and an interacting compound including a protein or glycoprotein. Examples of diseases that may be treated or prevented using a compound or composition of the invention include infectious diseases caused by bacteria, viruses, prions and fungi. Examples of such disorders and/or diseases are those associated with pathogens including *Herpes simplex* virus, *Pseudorabies* virus, human cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus suis*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania amazonensi*, *Trypanozoma cruzi*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, enterotoxigenic *E. coli*, uropathogenic *E.coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

As used herein "mgA" or "milligrams of active" in reference to a cyclohexane polyalcohol compound refers to the amount of active cyclohexanehexol polyalchol compound.

The unit "kg" as used herein in mg/kg or mgA/hr/kg refers to kilograms of body weight for a subject, preferably a mammal.

"C_{max}" refers to the maximum concentration in a use environment of a cyclohexane polyalcohol compound produced by the administration of a formulation or dosage form of the invention or by a method of the invention. The term "C_{max}" is synonymis with "peak levels".

"C_{min}" refers to the minimum concentration in a use environment of a cyclohexane polyalcohol compound produced by the administration of a formulation or dosage form of the invention or by a method of the invention. The term "C_{min}" is synonymis with "trough levels".

"IR" means immediate release.

"t_{max}" refers to time to maximum observed concentration produced by the administration of a cyclohexane polyalcohol compound.

"Total blood drug exposure" refers to the area under the curve ("AUC") determined by plotting the concentration of drug in the plasma (Y-axis) versus time (X- axis). AUC is generally an average value, and would, for example, be averaged over all the subjects in a study. The determination of AUCs is a well known procedure, and is described, for example, in "Pharmacokinetics; Processes and Mathematics", by Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Wash. D.C.: 1986).

"bid" refers to the administration of a formulation or dosage form twice during a 24 hour period.

"qd" refers to the administration of a formulation or dosage form once during a 24 hour period.

"Rate of release" or "release rate" of a compound means the quantity of compound released from a formulation or dosage form per unit time, e.g., milligrams of active drug released per hour (mgA/hr). Release rates for dosage forms are generally measured as an *in vitro* rate of dissolution, i.e., a quantity of compound released from the dosage form per unit time measured under appropriate conditions and in a suitable fluid. For example, dissolution tests can be performed and an *in vitro* dissolution profile can be prepared using methods known in the art.

An "in vitro dissolution profile" refers to a dissolution test in which the total amount of cyclohexane polyalcohol compound released is measured using a conventional U.S. Pharmacopeia (USP) apparatus for dissolution testing. See the USP apparatus described in United States Pharmacopoeia XXIII (USP) Dissolution Test Chapter 711, Apparatus 2 or 3. In an aspect the USP apparatus is an USP-2 apparatus containing 900 ml of an acetate buffer at pH4.0 and containing NaCl in a concentration of 0.75M at 37±0.5°C. If a dosage form is a sustained release tablet or non-disintegrating sustained release capsule, the USP apparatus is generally equipped with a paddle stirring at about 50 rpm. If a dosage form is multiparticulate and is not a tablet the USP apparatus is generally equipped with a paddle stirring at about 100 rpm. Thus, in an aspect where a sustained release dosage form is multiparticulate, the USP apparatus, or example is a Type 2 appartatus (paddle) at 100 rpm, a temperature of 37±0.5°C, a test solution of 900 ml of 0.05 M phosphate buffer containing 75 mM sodium laurel sulphate (pH 5.5).

In vitro dissolution profiles are routinely used in the manufacture of pharmaceuticals. Dissolution profiles can be developed using the procedures outlined by the FDA at www.usfda.gov and in United States Pharmacopeia (USP) Vol. 23, pp 1791-1793(1995). A formulation or dosage form that meets the dissolution parameters disclosed herein may provide beneficial pharmacokinetic profiles.

A "dosage form" refers to a composition or device comprising a cyclohexane polyalcohol compound and optionally pharmaceutically acceptable carrier(s), excipient(s), or vehicles. A dosage form may be an immediate release dosage form or a sustained release dosage form.

An "immediate release dosage form" refers to a dosage form which does not include a component for sustained release i.e., a component for slowing disintegration or dissolution of an active compound. These dosage forms generally rely on the composition of the drug matrix to effect the rapid release of the active ingredient agent

By "sustained release dosage form", also referred to as "extended release dosage form" is meant a dosage form that releases active compound over a number of hours. In an aspect, a sustained dosage form includes a component for slowing disintegration or dissolution of the active compound. In embodiments of the invention, a dosage form may be sustained release, engineered with or without an initial delay period. A sustained release dosage form may exhibit T_{max} values of at least two, four, six, or eight hours or more and preferably up to about 48 hours or more, for once per daily (qd) or twice per day (bid) dosing. Sustained release dosage forms may continuously release drug for sustained periods of at least about 4 to 6 hours or more, preferably about 8 hours or more and, in particular embodiments, about 12 hours or more, about 12 hours to 24 hours, or about 20 hours to 24 hours.

A sustained release dosage form can be formulated into a variety of physical structures or forms, including without limitation, tablets, lozenges, gelcaps, buccal patches, suspensions, solutions, gels, etc. In aspects of the invention the sustained release form results in administration of a minimum number of daily doses, in particular one, two or three daily doses, more particularly two daily doses (i.e., bid).

The term "zero-release profile" or "near zero release profile"means a substantially flat or unchanging amount of a particular drug in an environment of use (e.g, plasma, brain or CSF) in a patient over a particular time interval. By contrast, in most drug formulations the rate of drug release increases

rapidly, followed by an exponentially declining rate of release. This type of drug release is categorized as the first order release.

The term "square root of time release profile" refers to the case where the cumulative release of drug released is proportional to the square root of time.

In aspects of the invention the zero-release profile will vary by no more than about 30%, 20%, 10%, or 5% from one time interval to the subsequent time interval. In aspects of the invention where the compound is administered at least twice a day, the zero-release profile will vary by no more than about 30%, 20%, 10%, or 5% from one time point to a subsequent time point of administration during the dosing period.

The term "zero order release rate" means a substantially constant release rate, such that the drug dissolves in the target environment of use at a substantially constant rate. More particularly, the rate of release of drug as a function of time varies by less than about 30%, preferably, less than about 20%, more preferably, less than about 10%, most preferably, less than about 5%, wherein the measurement is taken over the period of time wherein the cumulative release is between preferably, between or from about 25% and about 90% by total weight of the drug in the dosage form.

"Multiparticulate" refers to a plurality of particles wherein each particle is designed to yield sustained release of a cyclohexane polyalcohol compound. In aspects of the invention, each particle in a multiparticulate constitutes a self-contained unit of sustained release. In other aspects, the particles are formed into larger units. Multiparticulate particles preferably each comprise cyclohexane polyalcohol compounds and one or more excipients as needed for fabrication and performance. Individual particles may generally be between or from about 40 micrometers and about 5 mm, for example between or from about 50 mm and about 3 mm, or as another example between or from about 50 mm and about 1 mm, or as another example between or from about 50 mm and about 300 mm. Multiparticulates composed predominantly of particles in the low end of the size ranges are generally referred to as a powder. Multiparticulates composed predominantly of particles toward the high end of the size ranges are generally referred to as beads. Dosage forms comprising multiparticulates include unit dose packets or sachets and powders for oral suspension. Multiparticulates can be coated with controlled release polymers to achieve the release profile that will provide a therapeutic benefit.

A "matrix system", refers to a dosage form where the drug is admixed with excipients, often in compressed or extruded form, such that the release of the drug from the dosage form is controlled by a combination of erosion and diffusion. Control of drug delivery by erosion involves the slow removal of the matrix material after administration to gradually expose and release the drug from the matrix. Control of drug delivery by diffusion involves the diffusion of soluble drug through the matrix excipients in a controlled manner. A matrix system may be hydrophilic or hydrophobic. Examples of matrix systems are described in US Published Application No. 2003/0180360 and International Published Application No. WO05102272.

Formulations/Dosage Forms

The effectiveness of pharmaceutical compounds in the prevention and treatment of disease states depends on a variety of factors including the rate and duration of delivery of the compound from the dosage form into the patient. The combination of delivery rate and duration exhibited by a given dosage form in a

patient can be described as its *in vivo* release profile and, depending on the pharmaceutical compound administered, will be associated with a concentration and duration of the pharmaceutical compound in the blood plasma, referred to as a plasma profile. As pharmaceutical compounds vary in their pharmacokinetic properties such as bioavailability, and rates of absorption and elimination, the release profile and the resultant plasma profile become important elements to consider in designing effective therapies.

The invention provides dosage forms, formulations, and methods that provide advantages, in particular beneficial pharmacokinetic profiles, more particularly sustained pharmacokinetic profiles. A cyclohexane polyalcohol compound can be employed in dosage forms of this invention in pure or substantially pure form, in the form of its pharmaceutically acceptable salts, and also in other forms including anhydrous or hydrated forms. All such forms can be used within the scope of this invention.

In embodiments of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound can include a pharmaceutically acceptable co-crystal, a co-crystal salt, polymorph, solvate, derivative, or a mixture thereof. A pharmaceutically acceptable co-crystal means a co-crystal that is suitable for use in contact with the tissues of a subject or patient without undue toxicity, irritation, allergic response and has the desired pharmacokinetic properties.

The term "co-crystal" as used herein means a crystalline material comprised of two or more unique solids at room temperature, each containing distinctive physical characteristics, such as structure, melting point, and heats of fusion. Co-crystals can be formed by an active pharmaceutical ingredient (API) and a co-crystal former either by hydrogen bonding or other non-covalent interactions, such as pi stacking and van der Waals interactions. An alternative embodiment provides for a co-crystal wherein the co-crystal former is a second API. In another embodiment, the co-crystal former is not an API. In another embodiment, the co-crystal comprises more than one co-crystal former. For example, two, three, four, five, or more co-crystal formers can be incorporated in a co-crystal with an API. Pharmaceutically acceptable co-crystals are described, for example, in "Pharmaceutical co-crystals," Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 95 (3) Pages 499 - 516, 2006. The methods producing co-crystals are discussed in the United States Patent Application 20070026078.

A co-crystal former which also must be a pharmaceutically acceptable compound, may be, for example, benzoquinone, terephthalaldehyde, saccharin, nicotinamide, acetic acid, formic acid, butyric acid, trimesic acid, 5-nitroisophthalic acid, adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid, formamide, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, malic acid, tartaric acid, malonic acid, benzamide, mandelic acid, glycolic acid, fumaric acid, maleic acid, urea, nicotinic acid, piperazine, p-phthalaldehyde, 2,6-pyridinecarboxylic acid, 5-nitroisophthalic acid, citric acid, and the alkane- and arene-sulfonic acids such as methanesulfonic acid and benezenesulfonic acid.

In each process according to the invention, there is a need to intimately combine the API with the co-crystal former, involving grinding the two solids together or melting one or both components and allowing them to recrystallize. This may also involve either solubilizing the API and adding the co-crystal former, or solubilizing the co-crystal former and adding the API. Crystallization conditions are applied to the API and co-crystal former. This may entail altering a property of the solution, such as pH or temperature and may require concentration of the solute, usually by removal of the solvent, typically by drying the

solution. Solvent removal results in the concentration of both API and co-crystal former increasing over time so as to facilitate crystallization.

A beneficial pharmacokinetic profile, in particular a sustained pharmacokinetic profile, may be obtained by the administration of a formulation or dosage form suitable for once or twice a day, preferably once a day, administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound present in an amount sufficient to provide the required concentration or dose of the compound to an environment of use to treat a disorder and/or disease disclosed herein. In an aspect, the environment of use is the brain, in particular extracellular or interstitial brain tissue. In an aspect, the environment of use is plasma and/or CSF.

A beneficial pharmacokinetic profile, in particular a sustained pharmacokinetic profile, may be obtained by the administration of a formulation or dosage form suitable for once or twice a day, preferably once a day,, administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound present in an amount sufficient to provide the required plasma brain, or CSF concentration or dose (e.g. daily dose) of the compound to treat a disorder and/or disease disclosed herein.

In an aspect, the concentration of a cyclohexane polyalcohol compound in CSF, brain, or plasma is at least about 0.05μM to at least about 125μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain or plasma is between or from about 0.05 μM to 100μM, 0.05 μM to 90μM, 0.05 μM to 80μM, 0.05 μM to 70μM, 0.05 μM to 60μM, 0.05 μM to 50μM, 0.05 μM to 40μM, 0.05 μM to 30μM, or 0.05 μM to 20μM.

In other embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain or plasma is between or from about 0.1 μM to 100μM, 0.1 μM to 90μM, 0.1 μM to 80μM, 0.1 μM to 70μM, 0.1 μM to 60 μM, 0.1 μM to 50μM, 0.1 μM to 40μM, 0.1 μM to 30μM, 0.1 μM to 20μM, or 0.1 μM to 10μM.

In further embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about 0.125 to 50μM, 0.125 to 50μM, 0.125 to 40μM, 0.125 to 30μM, 0.125 to 20μM, or 0.125 to 10μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about 0.5 to 100μM, 0.5 to 50μM, 0.5 to 40μM, 0.5 to 30μM, 0.5 to 20μM, or 0.5 to 10μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about 0.8 to 100μM, 0.8 to 50μM, 0.8 to 40μM, 0.8 to 30μM, 0.8 to 20μM, or 0.8 to 10μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about 0.9 to 50μM, 0.9 to 40μM, 0.9 to 30μM, 0.9 to 20μM, or 0.9 to 10μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about 1 to 50μM, 1 to 40μM, 1 to 30μM, 1 to 20μM, 1 to 10μM, or1μM to 5μM.

In embodiments of dosage forms of the invention, the concentration of the compound in CSF, brain, or plasma is between or from about, 1.25 to 50μM. 1.25 to 40μM,1.25 to 30μM, 1.25 to 20μM, 1.25 to 10μM, or 1.25 to 5μM.

In particular embodiments, the concentration in CSF, brain, or plasma is between or from about 1 to 50μM, 1 to 20μM, 1 to 10μM, 1 to 6μM or 1 to 5μM.

In other particular embodiments, the concentration in CSF, brain, or plasma is between or from about 2 to 6μM, 3 to 6μM, or 4 to 6μM, or about 5μM.

In an aspect, the required dose of a cyclohexane polyalcohol compound administered once, twice, or three times or more daily is about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1 to 75 mg/kg, 1 to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 1 to 35 mg/kg, 2 to 35 mg/kg, 2.5 to 30 mg/kg, 3 to 30 mg/kg, 3 to 20 mg/kg, or 3 to 15 mg/kg.

In an aspect, the required dose of a cyclohexane polyalcohol compound administered once or twice, daily, especially once, is about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1 to 75 mg/kg, 1 to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 1 to 35 mg/kg, 2 to 35 mg/kg, 2.5 to 30 mg/kg, 3 to 30 mg/kg, 3 to 20 mg/kg, or 3 to 15 mg/kg.

In embodiments of the invention, the required dose administered twice daily is about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg. In embodiments of the invention, the required daily dose is about 1 to 80 mg/kg and within that range 1 to 70 mg/kg, 1 to 65 mg/kg, 2 to 70 mg/kg, 3 to 70 mg/kg, 4 to 65 mg/kg, 5 to 65 mg/kg, or 6 to 60 mg/kg.

A beneficial pharmacokinetic profile can be obtained by the administration of a formulation or dosage form suitable for once or twice a day administration, preferably twice a day administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound present in an amount sufficient to provide the required dose of the compound. In an aspect, the required dose of the compound administered once or twice daily is about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1 to 75 mg/kg, 1 to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 1 to 35 mg/kg, 2 to 35 mg/kg, 2.5 to 30 mg/kg, 3 to 30 mg/kg, 3 to 20 mg/kg, or 3 to 15 mg/kg.

In embodiments of the invention, the required dose administered twice daily is about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg.

In other embodiments of the invention, the required daily dose is about 1 to 80 mg/kg and within that range 1 to 70 mg/kg, 1 to 65 mg/kg, 2 to 70 mg/kg, 3 to 70 mg/kg, 4 to 65 mg/kg, 5 to 65 mg/kg, or 6 to 60 mg/kg.

In aspects of the invention, dosage forms and formulations are provided that minimize the variation between peak and trough plasma and/or cerebral spinal fluid levels of cyclohexane polyalcohol compounds (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compounds or epi-cyclohexanehexol compounds), and in particular provide a sustained therapeutically effective amount of cyclohexane polyalcohol compounds.

Aspects of the invention relate to a formulation comprising amounts of one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound) that result in therapeutically effective amounts of the compound over a dosing period, in particular a 24 hour

dosing period. In an embodiment the therapeutically effective amounts of a cyclohexane polyalcohol compound are between or from about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1 to 75 mg/kg, 1 to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 1 to 35 mg/kg, 2 to 35 mg/kg, 2.5 to 30 mg/kg, 3 to 30 mg/kg, 3 to 20 mg/kg, or 3 to 15 mg/kg. In a particular aspect, the therapeutic amounts for twice daily administration are between or from about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg. In an embodiment, the therapeutically effective amounts of a cyclohexane polyalcohol compound administered twice daily are between or from about 3 to 30 mg/kg administered bid. In another embodiment, the therapeutically effective amounts of a cyclohexane polyalcohol compound administered daily are between or from about 1 to 80 mg/kg and within that range 1 to 70 mg/kg, 1 to 65 mg/kg, 2 to 70 mg/kg, 3 to 70 mg/kg, 4 to 65 mg/kg, 5 to 65 mg/kg, or 6 to 60 mg/kg.

Further aspects of the invention relate to a unit dose formulation for once or twice a day administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides peak concentrations of the compound, C_{max}, that are not statistically significantly different from those obtained with a dosage form administered more than twice per day (over a 24 hour period).

Embodiments of the invention relate to a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides peak plasma concentrations of the compound, C_{max}, of from or between about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml. In embodiments, the C_{max}, is between or from about 1-125 μg/ml, 1-100 μg/ml, 5-70 μg/ml, 5-50 μg/ml, 10-100 μg/ml, 10-90 μg/ml, 10-80 μg/ml, 10-70 μg/ml, 10-60 μg/ml, 10-50 μg/ml or 10-40 μg/ml. In particular embodiments, the C_{max} is from or between about 5 to 70 μg/ml, 5 to 65 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 5 to 40μg/ml, 5 to 30 μg/ml, or 5 to 20μg/ml.

Embodiments of the invention relate to a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides peak CSF concentrations of the compound, C_{max}, that are about 20-80%, 25-75%, 25-70%, 25-65%, or 30-65%, preferably about 30-60% of peak plasma concentrations following administration.

Embodiments of the invention relate to a dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides peak CSF or brain concentrations of the compound, C_{max}, of between or from about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml. In particular embodiments, the C_{max} is between or from about 5 to 70 μg/ml, 5 to 65 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 5 to 40μg/ml, 5 to 30 μg/ml, or 5 to 20μg/ml. In other particular embodiments, the dose of the compound provides a peak CSF concentration of the

compound, C_{max}, between or from about 1 to 75 μg/ml, 1-70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1-55 μg/ml, 1-50 μg/ml, 1-30 μg/ml, 1-25 μg/ml, 1-20 μg/ml, or 1-15 μg/ml.

In further aspects, the invention relates to a formulation or dosage form for once or twice a day administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides an extent of absorption, as defined by area under the curve (AUC) equivalent to those produced by three or more a day dosage forms of the compounds. In a particular aspect, the AUC, in particular the AUC_{0-inf}, is between or from about 20 to 600 μg.h/ml, 50 to 600 μg.h/ml, 100 to 600 μg.h/ml, 100 to 300 μg.h/ml, or 100 to 250 μg.h/ml, 15 to 125 μg.h/ml, 20 to 135 μg.h/ml, 80-270 μg.h/ml, 80-200 μg.h/ml, 80-150 μg.h/ml, 80-125 μg.h/ml, or 80-100 μg.h/ml.

Further aspects of the invention relate to a formulation or dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides an AUC for plasma of about 20 to 600 μg.h/ml, 50 to 600 μg.h/ml, 100 to 600 μg.h/ml, 100 to 300 μg.h/ml, or 100 to 250 μg.h/ml, 15 to 125 μg.h/ml, or 20 to 135 μg.h/ml, 80-270 μg.h/ml, 80-200 μg.h/ml, 80-150 μg.h/ml, 80-125 μg.h/ml, or 80-100 μg.h/ml.

Still further aspects of the invention relate to a formulation or dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound or epi- cyclohexanehexol compound) that provides an AUC for CSF of about 40-75%, 45-70%, 50-70%, 55-70%, 55-65%, or 60-65%, preferably 30-60%, of the AUC for plasma levels.

Other aspects of the invention relate to a formulation or dosage form for once or twice a day administration comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound) that provides minimum concentrations of the compound, C_{min}, that are not statistically significantly different from those obtained with a dosage form administered more than twice a day (over a 24 hour period).

In further aspects, the invention provides a formulation or dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound) that provides an elimination $t_{1/2}$ of 1 to 100 hours, 1 to 80 hours, 1 to 70 hours, 1 to 50 hours, 1 to 42 hours, 1 to 33 hours or 3 to 50, 16 to 32, 5 to 30 hours, 10 to 30 hours, 1 to 28 hours, 1 to 25 hours, 10 to 25 hours, 1 to 24 hours, 10 to 24 hours, 13 to 24 hours, 1 to 23 hours, 1 to 20 hours,1 to 18 hours, 1 to 15 hours, 1 to 14 hours, 1 to 13 hours, 1 to 12 hours, 1 to 10 hours, 1 to 8 hours, 1 to 7 hours, 1 to 5 hours, 1 to 4 hours, 1 to 3 hours or 3 to 5 hours.

In further aspects, the invention provides a twice daily dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound) that has a relative bioavailability, as measured by AUC_{0-inf}, of at least 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, or 90% of the bioavailability of a single daily dosage form, preferably 70%, 75%, 80%, 85%, or 90% of the bioavailability of a single daily dosage form.

Dosage forms and formulations of the invention may provide for the release of a cyclohexane polyalcohol compound following zero-order kinetics i.e., the plasma, brain and/or CSF levels of the compound remain about constant throughout the delivery period, preferably above a selected C_{min}. In an aspect, the dosage forms are for twice daily administration and the C_{min} after the administration of the second

dose is greater than the C_{min} after the administration of the first dose. Accordingly, dosage forms, formulations, and methods may provide for zero-order release rate of a cyclohexane polyalcohol compound minimizing the variance between peak and trough levels of the compound in the plasma, brain or CSF. In an aspect, the invention provides a formulation or dosage form comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound (e.g., scyllo-cyclohexanehexol compound) that produces a zero-order release profile thus producing essentially flat plasma, brain or CSF levels of the compound once steady-state levels have been achieved.

A zero-order or near zero-order release dosage form of the invention may allow a reduction in dosing frequency improving the dosage compliance on the part of subjects.

The invention relates to a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound, for administration at a first time point and a second time point over a dosing period, wherein the dosage form comprises a dose of compound sufficient to provide a beneficial pharmacokinetic profile whereby the concentration or peak concentration of compound in plasma, brain or CSF does not significantly vary during the dosing period. In an aspect, the total dosing period is about 8, 12, 18, 20 24, or 48 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 20 hours, 4 to 18 hours, 4 to 12 hours, 4 to 14 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, 6 to 8, 8 to 12, or 8 to 10 hours following the first time point. In another aspect, the administration of the compound at the second time point results in concentrations or peak concentrations of the compound in plasma, brain or CSF that do not vary by more than 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, or 3% from the concentration or peak concentration of the compound in plasma, brain or CSF following the first time point. In an aspect, the beneficial pharmacokinetic profile is a zero order release profile which does not vary by more than about 30%, 20%, 10%, or 5% from the first time point to the second time point of administration. In an aspect, the zero order release profile does not vary by more than about 20%, 10%, or 5% from the first time point to a third time point which is at least 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, or 16 hours following the second time point. In other aspects, the compound is a scyllo-cylcohexanehexol compound. In particular aspects, the dose of the compound is between or from about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, or 3 to 30 mg/kg.

The invention relates to a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound, for administration to a subject at a first time point and a second time point over a dosing period, wherein the dosage form comprises a dose of compound sufficient to provide a C_{min} in plasma, brain or CSF after the second time point greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the C_{min} after the second time point is 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the total dosing period is about 8, 12, 18, 20, 24 or 48 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 20 hours, 4 to 18 hours, 4 to 14 hours, 4 to 12 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, 6 to 8, 8 to 12, or 8 to 10 hours following the first time point. In particular aspects, the dose of the compound is between or form about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, or 3 to 30 mg/kg. In embodiments of this aspect of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound can be periodically administered to the subject subsequent to the second time point, in particular

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or more days following the second time point, to provide a C_{min} in plasma, brain or CSF substantially the same as the C_{min} after the first time point or after the second time point, preferably the C_{min} after the second time point.

The invention relates to a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound, for administration to a subject at a first time point and a second time point over a dosing period, wherein the dosage form comprises a dose of compound sufficient to maintain a concentration of compound in the subject so that C_{min} in plasma, brain or CSF after the second time point is greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the C_{min} after the second time point is 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, or 90% greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the total dosing period is about 8, 12, 18, 20, 24 or 48 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 20 hours, 4 to 18 hours, 4 to 14 hours, 4 to 12 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, 6 to 8, 8 to 12 or 8 to 10 hours following the first time point. In particular aspects, the dose of the compound is between or from about 1 to 100 mg/kg, 1 to 90 mg/kg, 1 to 80 mg/kg, 1to 70 mg/kg, 1 to 60 mg/kg, 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, or 3 to 30 mg/kg. In embodiments of this aspect of the invention, a cyclohexane polyalcohol compound can be periodically administered to the subject subsequent to the second time point, in particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or more days following the second time point, to provide a C_{min} in plasma, brain or CSF substantially the same as the C_{min} after the first time point or after the second time point, preferably the C_{min} after the second time point.

The invention related to formulations or dosage forms with beneficial pharmacokinetic profiles obtained by administration of an oral formulation suitable for once a day or twice a day, administration, preferably twice a day administration, comprising a cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound or epi-cyclohexanehexol compound, typically present in an amount sufficient to provide the required plasma, brain and/or CSF drug concentrations, or required dose (e.g., daily dose) of a cyclohexane polyalcohol compound and so that the formulation exhibits a favourable or improved *in vitro* dissolution profile.

In an aspect, a formulation or dosage form exhibits the following *in vitro* dissolution profile:

a) from about 15% to about 30% of total compound is released after 3 hours of measurement;

b) from about 50% to about 70% of total compound is released after 9 hours of measurement;

c) from about 65% to about 95% of total compound is released after 12 hours of measurement; and,

d) at least 88% of total compound is released after 18 hours of measurement.

In another aspect, a formulation or dosage form exhibits the following *in vitro* dissolution profile:

a) from about 15% to about 25% of total compound is released after 3 hours of measurement in the apparatus;

b) from about 45% to about 69% of total compound is released after 9 hours of measurement in the apparatus;

c) from about 59% to about 90% of total compound is released after 12 hours of measurement in the apparatus; and,

d) at least 90% of total compound is released after 18 hours of measurement in the apparatus.

In an aspect, a formulation or dosage form exhibits the following *in vitro* dissolution profile:

a) from about 35% to about 50% of total compound is released after 3 hours of measurement;

b) from about 70% to about 90% of total compound is released after 9 hours of measurement;

c) from about 80% to about 90% of total compound is released after 12 hours of measurement; and,

d) at least 99% of total compound is released after 18 hours of measurement.

An aspect of the invention relates to a qd or bid dosage form that has a dissolution profile as disclosed herein. An oral dosage form of the invention may also produce total absorption of the cyclohexane polyalcohol compound, in particular scyllo-cyclohexanehexol compound.

Another aspect of the invention provides a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound in an amount that provides a stoichiometric relationship of cyclohexane polyalcohol compound to amyloid peptide of about 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1 or 15:1, preferably 25:1.

A dosage form or formulation of the invention may be an immediate release dosage form or a non-immediate release delivery system, including without limitation a delayed-release or sustained-release dosage form. Particularly, the dosage form or formulation may exhibit a delayed release followed by immediate release or sustained release.

Accordingly, this invention provides a sustained-release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof which advantageously achieves a more sustained drug plasma, brain or CSF level response while mitigating or eliminating drug concentration spikes by providing a substantially steady release of cyclohexane polyalcohol compound over time.

In an aspect, a sustained-release oral dosage form is provided comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound, in an amount that provides release of the compound at a substantially constant release rate over a dosing period resulting in a substantially constant plasma concentration of the compound. The substantially constant plasma concentration preferably correlates with one or more therapeutic effects disclosed herein. In embodiments, the plasma concentration is between or from about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml. In particular embodiments, the plasma concentration is between or from about 5 to 70 μg/ml, 5 to 65 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 5 to 40μg/ml, 5 to 30 μg/ml, or 5 to 20μg/ml.

In another aspect, a sustained-release oral dosage form is provided comprising one or more cyclohexane polyalcohol compound, in particular a scyllo-cyclohexanehexol compound, in an amount that provides release of the compound at a substantially constant release rate over a dosing period resulting in a substantially constant brain or CSF concentration of the compound. The substantially constant CSF concentration preferably correlates with one or more therapeutic effects disclosed herein, i.e. substantially constant therapeutic effectiveness of the compounds over a prolonged therapy period.

In embodiments of a sustained-release oral dosage form, the dosage form provides a CSF concentration from or between about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μ/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml.

In embodiments of a sustained-release oral dosage form, the dosage form provides a concentration of the compound in the brain from or between about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml.

In particular embodiments of a sustained-release oral dosage form, the dosage form provides a C_{max} from or between about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml. In particular embodiments, the C_{max} is between or from about 5 to 70 μg/ml, 5 to 65 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 5 to 40μg/ml, 5 to 30 μg/ml, or 5 to 20μg/ml.

In another aspect this invention relates to a sustained release dosage form of a cyclohexanehexol suitable for administration, such as an oral administration, to a subject, in particular a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound CSF concentration, C_{max}, which is less than about 95%, 90%, 85%, 80% or 75% of the C_{max} determined when an equal dose of the compound is administered to the subject in the form of an immediate release dosage form.

In another aspect this invention provides a sustained release dosage form of a cyclohexanehexol suitable for administration, such as an oral administration, to a subject, in particular a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound plasma concentration, C_{max}, which is less than about 95%, 90%, 85%, 80% or 75% of the C_{max} determined when an equal dose of the compound is administered to the subject in the form of an immediate release formulation.

In an embodiment, the sustained release dosage form releases not more than about 70% or 80% by weight of the cyclohexane polyalcohol compound within the first hour following ingestion and releases the compound at a rate of at least 0.01 to 50 mgA/hr, 0.1 to 50 mgA/hr, 0.1 to 40 mgA/hr, 0.1 to 35 mgA/hr, 0.1 to 30 mgA/hr, 0.1 to 20 mgA/hr, 0.1 to 10 mgA/hr, 0.1 to 5 mgA/hr, 1 to 50 mgA/hr, 1 to 40 mgA/hr, 1 to 35 mgA/hr, 1 to 30 mgA/hr, 1 to 20 mgA/hr , 1 to 10 mgA/hr, 1 to 5 mgA/hr, 2 to 50 mgA/hr, 2 to 40 mgA/hr, 2 to 35 mgA/hr, 2 to 30 mgA/hr, 2 to 20 mgA/hr , 2 to 10 mgA/hr, 2 to 5 mgA/hr, 3 to 50 mgA/hr, 3 to 40 mgA/hr, 3 to 35 mgA/hr, 3 to 30 mgA/hr, 3 to 20 mgA/hr , 3 to 10 mgA/hr, 3 to 5 mgA/hr, 1 to 3 mgA/hr, 0.1 to 30 mgA/hr, preferably at a rate not exceeding 0.01, 0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 35 mgA/hr, more preferably at a rate not exceeding 20, 25 or 30 mgA/hr.

Aspects of the invention relate to a dosage form that releases cyclohexane polyalcohol compound into a use environment (e.g, plasma, brain or CSF), provided the dosage form (1) releases not more than about 70%, 80%, or 90% by weight of the cyclohexane polyalcohol compound contained therein within the first hour following entry into a use environment and (2) releases cyclohexane polyalcohol compound at a rate of at least about 0.01 to 40 mgA/hr, 0.1 to 40 mgA/hr, 1 to 40 mgA/hr, 2 to 40 mgA/hr, 3 to 40 mgA/hr, 3 to 40 mgA/hr, 3 to 35 mgA/hr, 3 to 30 mgA/hr, 3 to 20 mgA/hr , 3 to 10 mgA/hr, 3 to 5 mgA/hr, 1 to 3 mgA/hr, 0.1 to 30 mgA/hr, preferably at a rate not exceeding 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 35 mgA/hr, more preferably at a rate not exceeding 20, 25 or 30 mgA/hr.

Low rates of cyclohexane polyalcohol compound release rates are within the scope of the invention particularly for low weight and/or elderly patients. Thus a cyclohexane polyalcohol compound release rate of about 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 35 mgA/hr after ingestion represents a profile within the scope of an embodiment of the invention. The rate can be sufficient to deliver a therapeutically sufficient amount of cyclohexane polyalcohol compound before the dosage form is cleared. Accordingly, in one embodiment, dosage forms according to the invention release cyclohexane polyalcohol compound at a rate of at least about 3, 5, 10, 15, 20, 25, or 30 mgA/hr.

This invention provides a sustained release dosage form of cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration, such as oral administration to a subject, in particular a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound plasma or CSF concentration, C_{max}, which is less than about 80% of the C_{max} determined when an equal dose of cyclohexane polyalcohol compound is administered to the mammal, in the form of an immediate release dosage form. In an embodiment, a sustained release dosage form (1) releases not more than about 70%, 80%, or 90% by weight of the cyclohexane polyalcohol compound contained therein within the first hour following ingestion and (2) releases cyclohexane polyalcohol compound at a rate of at least about 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 35 mgA/hr.

In an aspect, a sustained release cyclohexane polyalcohol compound dosage form according to the invention releases at least about 60%, 70%, 80%, or 90% by weight of its contained cyclohexane polyalcohol compound within 24 hours, preferably within 18 hours, most preferably within 16 hours, within 8 hours, or within 6 hours. In other aspects, a dosage form according to the invention releases substantially all of its cyclohexane polyalcohol compound well before 24 hours at a rate not exceeding about 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 35 mgA/hr.

In an aspect, a controlled release cyclohexane polyalcohol compound twice daily dosage form according to the invention releases at least about 70%, 80%, or 90% by weight of their contained cyclohexane polyalcohol compound within 4 hours, preferably within 6 hours, most preferably within 8 hours.

In an embodiment, the invention provides a sustained release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for oral administration to a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound plasma concentration, C_{max}, of about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to

100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml when administered as a once or twice daily dose, preferably twice daily dose. In particular embodiments, the C_{max} is between or from about 5 to 70 μg/ml, 5 to 65 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 5 to 40μg/ml, 5 to 30 μg/ml, or 5 to 20μg/ml.

In an embodiment, the invention provides a sustained release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for oral administration to a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound CSF concentration, C_{max}, of about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml when administered as a once or twice daily dose, preferably twice daily dose.

In another embodiment, the invention provides a sustained release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for oral administration to a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound plasma concentration, C_{max}, of about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml when administered as a single dose or twice daily dose, preferably a twice daily dose. In a particular embodiment, the cyclohexane polyalcohol compound is released over 4 to 12, 6 to 12 or 8 to 12 hours.

In another embodiment, the invention provides a sustained release dosage form of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for oral administration to a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound CSF concentration, C_{max}, of about 1 to 125 μg/ml, 1 to 100μg/ml, 1 to 90μg/ml, 1 to 80μg/ml, 1 to 70 μg/ml, 1 to 60 μg/ml, 1 to 50μg/ml, 1 to 40μg/ml, 1 to 30 μg/ml, 1 to 20μg/ml, 1 to 10 μg/ml, 1 to 5 μg/ml, 5 to 125 μg/ml, 5 to 100 μg/ml, 5 to 70 μg/ml, 5 to 50 μg/ml, 10 to 100 μg/ml, 10 to 90 μg/ml, 10 to 80 μg/ml, 10 to 70 μg/ml, 10 to 60 μg/ml, 10 to 50 μg/ml, 10 to 40 μg/ml, 10 to 30μg/ml, or 10 to 20 μg/ml, when administered as a single dose or twice daily dose, preferably twice dialy dose. In a particular embodiment, the cyclohexane polyalcohol compound is released over 4 to 12, 6 to 12 or 8 to 12 hours.

In a further embodiment, this invention provides a sustained release dosage form of cyclohexane polyalcohol compound suitable for oral administration to a mammal, which results in a maximum cyclohexane polyalcohol compound plasma concentration, C_{max}, of about 5 to about 125 μg/ml, 5 to about 100 μg/ml, 5 to about 70 μg/ml, 5 to about 50 μg/ml, 10 to about 120 μg/ml, 10 to about 100 μg/ml, 10 to about 90 μg/ml, 10 to about 80 μg/ml, 10 to about 70 μg/ml, 10 to about 50 μg/ml, or 10 to about 40 μg/ml l, wherein plasma levels at C_{max} do not exceed two times the plasma level 24 hours after administration.

In aspects of the invention, a sustained release cyclohexane polyalcohol compound dosage forms provides a decreased C_{max} relative to the C_{max} for immediate-release dosage forms containing equal amounts of cyclohexane polyalcohol compound. In particular aspects, a sustained release dosage form exhibits a C_{max} which is less than or equal to about 70%, 75%, 80%, 85%, or 90% of the C_{max} provided by an equivalent amount of cyclohexane polyalcohol compound in an immediate release form.

Dosage forms of the invention can additionally provide a total blood drug exposure which, relative to an equivalent amount of cyclohexane polyalcohol compound in an immediate-release dosage form, is not proportionately decreased as much as the sustained release C_{max}. In an embodiment, a sustained release cyclohexane polyalcohol compound dosage form exhibits a C_{max} that is 50%, 55%, 60%, 65%, or 70% of the C_{max} produced by an immediate release cyclohexane polyalcohol compound dosage form, and exhibits an AUC that is higher than 60%, 65%, 70%, 75%, or 80% of that provided by the immediate release dosage form.

A dosage form or formulation may be in any form suitable for administration to a subject, including without limitation, a form suitable for oral, parenteral, intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular administration. A dosage form or formulation may be in a form for consumption by a subject such as a pill, tablet, caplet, soft and hard gelatin capsule, lozenge, sachet, cachet, vegicap, liquid drop, elixir, suspension, emulsion, solution, syrup, aerosol (as a solid or in a liquid medium) suppository, sterile injectable solution, and/or sterile packaged powder for inhibition of amyloid formation, deposition, accumulation, and/or persistence, regardless of its clinical setting.

In an aspect of the invention a dosage form or formulation is an oral dosage form or formulation including without limitation tablets, caplets, soft and hard gelatin capsules, pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. In another aspect of the invention a dosage form or formulation is a parenteral dosage form including without limitation an active substance in a sterile aqueous or non-aqueous solvent, such as water, isotonic saline, isotonic glucose solution, buffer solution, or other solvents conveniently used for parenteral administration.

In aspects of the invention a dosage form is a tablet including compressed tablets, coated tablets, osmotic tablets, and other forms known in the art. In other aspects of the invention, the dosage form is a capsule well known in the art. In still other aspects of the invention, the dosage form is a pill which embraces small, round solid dosage forms that comprise microparticles mixed with a binder and other excipients. [See for example, the standard text, in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21st Edition. 2005, University of the Sciences in Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company), and in The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) published in 1999.]

Dosage forms and formulations may be manufactured by appropriate methods known in the art for obtaining a structure for producing a beneficial pharmacokinetic profile, in particular a sustained pharmacokinetic profile. For example, solid dose oral immediate release dosage forms are marketed by Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer, and Yamanouchi-Shaklee. A sustained release dosage form can be made using standard techniques including but not limited to those disclosed in U.S. Pat. No. 5,980,942 to Katzhendler et al; Development of a Controlled Release Matrix Tablet Containing a Water-Soluble Drug Utilizing Hypromellose and Ethylcellulose. Dasbach, T et al., The Dow Chemical Company,

Midland, Mich. 48674; The Effect of Process Conditions on Various Sustained Release Formulations During Wet Granulation. Inbasekaran P. and Balwinski, K. The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; Direct Compression of Sustained-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Hypromellose and MCC: Effects of a Lubricant T. D. Cabelka Technical Service and Development for METHOCEL Cellulose Ethers Larkin Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674 USA; and, Lab-Scale to Full Production Scale Evaluation of a Controlled-Release Formulation Based on Hypromellose and Manufactured Using Roll Compaction Technology Sheskey1, P. et al., The Dow Chemical Company Larkin Laboratory Midland, Mich. 48674. 2 The Vector Corporation Marion, Iowa 52302.

A dosage form or formulation of the invention typically comprises pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients which do not interfere with the effectiveness or activity of the active ingredient and which are not toxic to patients. A carrier, excipient, or vehicle includes without limitation, diluents, binders, adhesives, lubricants, disintegrates, bulking agents, wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, and miscellaneous materials such as absorbants that may be needed in order to manufacture or deliver a formulation or dosage form of the invention to provide a beneficial pharamacokinetic profile. Examples of suitable carriers, diluents, or excipients are discussed below.

Diluents useful for the manufacture of dosage forms or formulations of the invention include microcrystalline cellulose (e.g., Avicel FMC Corp., Philadelphia, Pa.), for example grades of microcrystalline cellulose to which binders such as hydroxypropyl methyl cellulose have been added, waxes such as paraffin, modified vegetable oils, carnauba wax, hydrogenated castor oil, beeswax, and the like, as well as polymers such as cellulose, cellulose esters, cellulose ethers, poly(vinyl chloride), poly(vinyl acetate), copolymers of vinyl acetate and ethylene, polystyrene, and the like. In aspects of the invention the mean particle size for the microcrystalline cellulose generally ranges from about 90 μm to about 200 μm. Microcrystalline cellulose may be present in an amount from about 10 wt % to about 70 wt %, in particular in an amount of about 30-70 wt %.

A dosage form or formulation of the invention may optionally comprise water soluble binders or release modifying agents including sugars, salts, water-soluble polymers, for example celluloses such as ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose (H PC), hydroxypropyl methyl cellulose HPMC), methyl cellulose, poly (N-vinyl-2- pyrrolidinone) (PVP), poly(ethylene oxide) (PEO), polypropylpyrrolidone, poly(vinyl alcohol) (PVA), polyethylene glycol, starch, natural and synthetic gums (e.g., acacia, alginates, and gum arable) and other such natural and synthetic materials, and waxes. Suitable water-soluble materials include lactose, sucrose, glucose, and mannitol, as well as HPC, HPMC; and PVP.

A dosage form or formulation of the invention in the form of a tablet may optionally comprise lubricants to prevent a tablet or punches from sticking in the die. Examples of lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oli, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate. A lubricant is present, for example, in an amount from about 0.25 wt % to about 4.0% wt %.

A dosage form or formulation of the invention may optionally comprise disintegrants to break up the dosage form and release a cyclic polyalcohol compound. Examples of disintegrants include sodium

starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, polacrilin potassium, starch, pregelatinized starch and sodium alginate. The amount of disintegrant included in a dosage form will depend on factors, including the properties of the dispersion, and the properties of the disintegrant selected. A disintegrant may generally comprise from 1 wt % to 15 wt %, preferably from 1 wt % to 10 wt % of the dosage form.

A dosage form or formulation of the invention may optionally comprise solubilizing acid excipients to increase the release rate of cyclohexane polyalcohol compound, increase the total quantity of cyclohexane polyalcohol compound released, and potentially increase absorption and consequently the bioavailability of cyclohexane polyalcohol compound, particularly from matrix formulations that release cyclohexane polyalcohol compound over a period of six hours or longer. Examples of solubilizing acid excipients include malic acid, citric acid, erythorbic acid, ascorbic acid, adipic acid, glutamic acid, maleic acid, aconitic acid, and aspartic acid and solubilizing excipients such as partial glycerides, glycerides, glyceride derivatives, polyethylene glycol esters, polypropylene glycol esters, polyhydric alcohol esters, polyoxyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene sorbitan esters, saccharide esters, phospholipids, polyethylene oxide-polypropylene oxide block co- polymers, and polyethylene glycols.

A sustained release dosage form or formulation of the invention may optionally comprise reducing carbohydrates. Reducing carbohydrates are generally sugars and their derivatives that contain a free aldehyde or ketone group capable of acting as a reducing agent through the donation of electrons. Suitable reducing carbohydrates include monosaccharides and disaccharides and more specifically include lactose, glucose, fructose, maltose and other similar sugars. A dosage form or formulation may comprise less than about 20% by weight of reducing carbohydrates.

Excipients that may be used in dosage forms and formulations of the invention include starch, mannitol, kaolin, calcium sulfate, inorganic salts (e.g., sodium chloride), powdered cellulose derivatives, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, magnesium carbonate, magnesium oxide, poloxamers such as polyethylene oxide and hydroxypropyl methylcellulose.

A dosage form or formulation of the invention may also comprise polymers which are insoluble in aqueous media and are thermoplastic i.e., polymer-based release-controlling components. Examples of such polymers include cellulose ethers such as cellulose acetate, cellulose propionate, cellulose butyrate, cellulose acetate butyrate, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, etc.

Strategies to achieve sustained release of a cyclohexane polyalcohol compound are known in the art and include without limitation diffusion systems (e.g., reservoir devices and matrix devices), dissolution systems such as encapsulated dissolution systems (e.g, tiny time pills) and matrix dissolution systems, combination diffusion/dissolution systems, osmotic systems, and ion-exchange resin systems as described in in the standard text, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21st Edition. 2005, University of the Sciences in Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company).

A class of sustained-release dosage forms include tablets with or without multiparticulates. A tablet can comprise multiparticulates that have been mixed with a binder, disintegrants, or other excipients known in the art, and then formed into a tablet using compressive forces. Suitable binders include microcrystalline

cellulose, starch, gelatin, polyvinyl pyrrolidinone, polyethylene glycol, and sugars such as sucrose, glucose, dextrose, and lactose. Suitable disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone, and sodium carboxymethyl cellulose. In an embodiment, a tablet includes an effervescent agent (acid-base combinations) that generates carbon dioxide after administration to assist in the disintegration of the tablet. Multiparticulates, binder, and other excipients may be granulated prior to formation of the tablet. Well known wet- or dry-granulation processes, direct compression or non-compression processe may be used to produce a multiparticulate tablets.

A sustained release dosage form can be in the form of a capsule including solid dosage forms in which multiparticulates and optionally excipients are enclosed in either a hard or soft, soluble container or shell. A "capsule" also includes dosage forms for which the body of the dosage form remains substantially intact during its residence in the use environment. Upon administration, the shell of the capsule typically dissolves or disintegrates, releasing the contents of the capsule. Capsules may be produced using processes well known in the art.

A sustained release dosage form may also be in the form of pills i.e. small, round solid dosage forms that comprise multiparticulates mixed with a binder and other excipients. Upon administration, the pill disintegrates, allowing the multiparticulates to be dispersed therein. Pills may be produced using processes well-known in the art.

Multicomponent Dosage Forms

In one embodiment, the present invention provides a multiparticulate modified release composition which delivers a cyclohexane polyalcohol compound in a pulsatile manner providing a plasma profile similar to two sequential doses of an immediate release dosage form.

In still another embodiment, the present invention provides a multiparticulate modified release composition which delivers cyclohexane polyalcohol compound in a continuous manner.-

In yet another embodiment, the present invention provides a multiparticulate modified release composition in which a first portion of cyclohexane polyalcohol compound is released immediately upon administration and one or more subsequent portions of cyclohexane polyalcohol compound are released after an initial time delay.-

In an embodiment, the present invention provides a multiparticulate modified release composition in which the particles may, as desired, contain a modified release coating and/or a modified release matrix material.

According to one aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition having a first component comprising active ingredient-containing particles, and at least one subsequent component comprising active ingredient-containing particles, each subsequent component having a rate and/or duration of release different from the first component wherein at least one of said components comprises particles containing cyclohexane polyalcohol compound. The drug-containing particles may be coated with a modified release coating. Alternatively or additionally, the drug-containing particles may comprise a modified release matrix material. Following oral delivery, the composition delivers cyclohexane polyalcohol compound in a pulsatile manner. In one embodiment, the first component provides an immediate release of cyclohexane polyalcohol compound, and the one or more subsequent components

provide a sustained release of cyclohexane polyalcohol compound. In such embodiments, the immediate release component serves to hasten the onset of action by minimizing the time from administration to a therapeutically effective plasma concentration level, and the one or more subsequent components serve to minimize the variation in plasma concentration levels and/or maintain a therapeutically effective plasma concentration throughout the dosing interval.

The modified release coating and/or the modified release matrix material may cause a lag time between the release of the active ingredient from the first population of active ingredient-containing particles and the release of the active ingredient from subsequent populations of active ingredient-containing particles. Where more than one population of active ingredient-containing particles provide a modified release, the modified release coating and/or the modified release matrix material may cause a lag time between the release of the active ingredient from the different populations of active ingredient-containing particles. The duration of these lag times may be varied by altering the composition and/or the amount of the modified release coating and/or altering the composition and/or amount of modified release matrix material utilized. Thus, the duration of the lag time can be designed to mimic a desired plasma profile, such as a twice daily dosing profile from an immediate release formulation.-

Because the plasma profile produced by the modified release composition upon administration is substantially similar to the plasma profile produced by the administration of two or more immediate release dosage forms given sequentially, the modified release composition of the present invention is particularly useful for administering a cyclohexane polyalcohol compound.Accordingly in another aspect of the present invention, the composition can be designed to produce a plasma profile that minimizes or eliminates the variations in plasma concentration levels associated with the administration of two or more immediate release dosage forms given sequentially. In such embodiments, the composition may be provided with an immediate release component to hasten the onset of action by minimizing the time from administration to a therapeutically effective plasma concentration level, and at least one modified release component to maintain a sustained release profile with a therapeutically effective plasma concentration level throughout the dosing interval.

The active ingredients in each component may be the same or different. For example, the composition may comprise components comprising only cyclohexane polyalcohol compound as the active ingredient. Alternatively, the composition may comprise a first component comprising cyclohexane polyalcohol compound, and at least one subsequent component comprising an active ingredient other than cyclohexane polyalcohol compound, suitable for co-administration with cyclohexane polyalcohol compound, or a first component containing an active ingredient other than cyclohexane polyalcohol compound, and at least one subsequent component comprising cyclohexane polyalcohol compound. Two or more active ingredients may be incorporated into the same component when the active ingredients are compatible with each other. An active ingredient present in one component of the composition may be accompanied by, for example, an enhancer compound or a sensitizer compound in another component of the composition, in order to modify the bioavailability or therapeutic effect thereof.

As used herein, the term "enhancer" refers to a compound which is capable of enhancing the absorption and/or bioavailability of an active ingredient by promoting net transport across the

gastrointestinal tract in an animal, such as a human. Enhancers include but are not limited to: medium chain fatty acids, salts, esters, ethers and derivatives thereof, including glycerides and triglycerides; non-ionic surfactants such as those that can be prepared by reacting ethylene oxide with a fatty acid, a fatty alcohol, an alkylphenol or a sorbitan or glycerol fatty acid ester; cytochrome P450 inhibitors, P-glycoprotein inhibitors and the like; and mixtures of two or more of these agents.

In those embodiments in which more than one drug-containing component is present, the proportion of cyclohexane polyalcohol compound contained in each component may be the same or different depending on the desired dosing regime. The cyclohexane polyalcohol compound present in the first component and in subsequent components may be any amount sufficient to produce a therapeutically effective plasma concentration level, preferably at a constant level.

The time release characteristics for the delivery of cyclohexane polyalcohol compound from each of the components may be varied by modifying the composition of each component, including modifying any of the excipients and/or coatings which may be present. In particular, the release of cyclohexane polyalcohol compound may be controlled by changing the composition and/or the amount of the modified release coating on the particles, if such a coating is present. If more than one modified release component is present, the modified release coating for each of these components may be the same or different. Similarly, when modified release is facilitated by the inclusion of a modified release matrix material, release of the active ingredient may be controlled by the choice and amount of modified release matrix material utilized. The modified release coating may be present, in each component, in any amount that is sufficient to yield the desired delay time for each particular component. The modified release coating may be preset, in each component, in any amount that is sufficient to yield the desired time lag between components.

The lag time and/or time delay for the release of cyclohexane polyalcohol compound from each component may also be varied by modifying the composition of each of the components, including modifying any excipients and coatings which may be present. For example, the first component may be an immediate release component wherein cyclohexane polyalcohol compound, is released immediately upon administration. The second and subsequent component(s) may be, for example, a time-delayed immediate release component as just described or, alternatively, a time-delayed sustained release or extended release component in which cyclohexane polyalcohol compound, is released in a controlled fashion over an extended period of time.

As will be appreciated by those skilled in the art, the exact nature of the plasma concentration curve will be influenced by the combination of all of these factors just described. In particular, the lag time between the delivery and the onset of absorption of the cyclohexane polyalcohol compound, in each component containing cyclohexane polyalcohol compound may be controlled by varying the composition and coating (if present) of each of the components. Thus by variation of the composition of each component (including the amount and nature of the active ingredient(s)) and by variation of the lag time, numerous release and plasma profiles may be obtained. Depending on the duration of the lag time between the release of cyclohexane polyalcohol compound from each component and the nature of the release of cyclohexane polyalcohol compound from each component (i.e. immediate release, sustained release etc.), the plasma profile may be continuous (i.e., having a single maximum) or pulsatile in which the peaks in the plasma

profile may be well separated and clearly defined (e.g. when the lag time is long) or superimposed to a degree (e.g. when the lag time is short), as would be the case for bid dosing schedules of immediate release dosage forms.-

The plasma profile produced from the administration of a single dosage unit comprising the composition of the present invention is advantageous when it is desirable to deliver two pulses of active ingredient without the need for the sequential administration of two dosage units.

Any coating material which modifies the release of cyclohexane polyalcohol compound, in the desired manner may be used. In particular, coating materials suitable for use in the practice of the present invention include but are not limited to polymer coating materials, such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimaletate, hydroxy propyl methylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, ammonio methacrylate copolymers such as those sold under the trademark Eudragit® RS and RL, poly acrylic acid and poly acrylate and methacrylate copolymers such as those sold under the trademark Eudragit® S and L, polyvinyl acetaldiethylamino acetate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, shellac; hydrogels and gel-forming materials, such as carboxyvinyl polymers, sodium alginate, sodium carmellose, calcium carmellose, sodium carboxymethyl starch, polyvinyl alcohol, hydroxyethyl cellulose, methyl cellulose, gelatin, starch, and cellulose based cross-linked polymers - in which the degree of crosslinking is low so as to facilitate adsorption of water and expansion of the polymer matrix, hydoxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, crosslinked starch, microcrystalline cellulose, chitin, aminoacryl-methacrylate copolymer (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pullulan, collagen, casein, agar, gum arabic, sodium carboxymethyl cellulose, (swellable hydrophilic polymers) poly(hydroxyalkyl methacrylate) (mol. wt. ~5k-5,000k), polyvinylpyrrolidone (mol. wt. ~10k-360k), anionic and cationic hydrogels, polyvinyl alcohol having a low acetate residual, a swellable mixture of agar and carboxymethyl cellulose, copolymers of maleic anhydride and styrene, ethylene, propylene or isobutylene, pectin (mol. wt. ~30k-300k), polysaccharides such as agar, acacia, karaya, tragacanth, algins and guar, polyacrylamides, Polyox® polyethylene oxides (mol. wt. ~100k-5,000k), AquaKeep® acrylate polymers, diesters of polyglucan, crosslinked polyvinyl alcohol and poly N-vinyl-2-pyrrolidone, sodium starch glucolate (e.g. Explotab®; Edward Mandell C. Ltd.); hydrophilic polymers such as polysaccharides, methyl cellulose, sodium or calcium carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, nitro cellulose, carboxymethyl cellulose, cellulose ethers, polyethylene oxides (e.g. Polyox®, Union Carbide), methyl ethyl cellulose, ethylhydroxy ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose butyrate, cellulose propionate, gelatin, collagen, starch, maltodextrin, pullulan, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, glycerol fatty acid esters, polyacrylamide, polyacrylic acid, copolymers with methacrylic acid, other acrylic acid derivatives, sorbitan esters, natural gums, lecithins, pectin, alginates, ammonia alginate, sodium, calcium, potassium alginates, propylene glycol alginate, agar, and gums such as arabic, karaya, locust bean, tragacanth, carrageens, guar, xanthan, scleroglucan and mixtures and blends thereof. As will be appreciated by the person skilled in the art, excipients such as plasticisers, lubricants, solvents and the like may be added to the coating. Suitable plasticisers include for example acetylated monoglycerides; butyl phthalyl butyl glycolate; dibutyl tartrate; diethyl phthalate; dimethyl phthalate; ethyl phthalyl ethyl glycolate; glycerin; propylene glycol; triacetin; citrate; tripropioin; diacetin;

dibutyl phthalate; acetyl monoglyceride; polyethylene glycols; castor oil; triethyl citrate; polyhydric alcohols, glycerol, acetate esters, gylcerol triacetate, acetyl triethyl citrate, dibenzyl phthalate, dihexyl phthalate, butyl octyl phthalate, diisononyl phthalate, butyl octyl phthalate, dioctyl azelate, epoxidised tallate, triisoctyl trimellitate, diethylhexyl phthalate, di-n-octyl phthalate, di-i-octyl phthalate, di-i-decyl phthalate, di-n-undecyl phthalate, di-n-tridecyl phthalate, tri-2-ethylhexyl trimellitate, di-2-ethylhexyl adipate, di-2-ethylhexyl sebacate, di-2-ethylhexyl azelate, dibutyl sebacate.

When the modified release component comprises a modified release matrix material, any suitable modified release matrix material or suitable combination of modified release matrix materials may be used. Such materials are known to those skilled in the art. The term "modified release matrix material" as used herein includes hydrophilic polymers, hydrophobic polymers and mixtures thereof which are capable of modifying the release of cyclohexane polyalcohol compound, dispersed therein in vitro or in vivo. Modified release matrix materials suitable for the practice of the present invention include but are not limited to microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydoxyalkylcelluloses such as hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, alkylcelluloses such as methylcellulose and ethylcellulose, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, cellulose acteate, cellulose acetate butyrate, cellulose acteate phthalate, cellulose acteate trimellitate, polyvinylacetate phthalate, polyalkylmethacrylates, polyvinyl acetate and mixture thereof.

A modified release composition according to the present invention may be incorporated into any suitable dosage form which facilitates release of the active ingredient in a pulsatile manner. In one embodiment, the dosage form comprises a blend of different populations of active ingredient-containing particles which make up the immediate release and the modified release components, the blend being filled into suitable capsules, such as hard or soft gelatin capsules. Alternatively, the different individual populations of active ingredient-containing particles may be compressed (optionally with additional excipients) into mini-tablets which may be subsequently filled into capsules in the appropriate proportions. Another suitable dosage form is that of a multilayer tablet. In this instance the first component of the modified release composition may be compressed into one layer, with the subsequent component being subsequently added as a subsequent layer of the multilayer tablet. The populations of the particles making up the composition of the invention may further be included in rapidly dissolving dosage forms such as an effervescent dosage form or a fast-melt dosage form.

In one embodiment, the composition comprises at least two components containing cyclohexane polyalcohol compound: a first component and one or more subsequent components. In such embodiment, the first component of the composition may exhibit a variety of release profiles including profiles in which substantially all of the cyclohexane polyalcohol compound contained in the first component is released rapidly upon administration of the dosage form, released rapidly but after a time delay (delayed release), or released slowly over time. In one such embodiment, the cyclohexane polyalcohol compound contained in the first component is released rapidly upon administration to a patient. As used herein, "released rapidly" includes release profiles in which at least about 20% - 60% of the active ingredient of a component is released within about an hour after administration, the term "delayed release" includes release profiles in which the active ingredient of a component is released (rapidly or slowly) after a time delay, and the terms

"controlled release" and "extended release" include release profiles in which at least about 40% -80% of the active ingredient contained in a component is released slowly.

The second component of such embodiment may also exhibit a variety of release profiles including an immediate release profile, a delayed release profile or a controlled release profile. In one such embodiment, the second component exhibits a delayed release profile in which cyclohexane polyalcohol compound is released after a time delay.--

The plasma profile produced by the administration of dosage forms of the present invention which comprise an immediate release component comprising cyclohexane polyalcohol compound, or microparticles containing cyclohexane polyalcohol compound, and at least one modified release component comprising cyclohexane polyalcohol compound, or microparticles containing cyclohexane polyalcohol compound, can be substantially similar to the plasma profile produced by the administration of two or more IR dosage forms given sequentially, or to the plasma profile produced by the administration of separate IR and modified release dosage forms. Accordingly, the dosage forms of the present invention can be particularly useful for administering cyclohexane polyalcohol compound, where the maintenance of pharmacokinetic parameters may be desired but are complex.

In one embodiment, the composition and the solid oral dosage forms containing the composition release cyclohexane polyalcohol compound, such that substantially all of the cyclohexane polyalcohol compound contained in the first component is released prior to release of cyclohexane polyalcohol compound from the at least one subsequent component. When the first component comprises an IR component, for example, it is preferable that release of the cyclohexane polyalcohol compound from the at least one subsequent component is delayed until substantially all cyclohexane polyalcohol compound in the IR component has been released. Release of cyclohexane polyalcohol compound from the at least one subsequent component may be delayed as detailed above by the use of a modified release coatings and/or a modified release matrix material.

As described herein, the present invention also includes various types of modified release systems by which cyclohexane polyalcohol compound, may be delivered in either a pulsatile or continuous manner. These systems include but are not limited to: films with cyclohexane polyalcohol compound, or microparticles containing cyclohexane polyalcohol compound, in a polymer matrix (monolithic devices); systems in which cyclohexane polyalcohol compound, or microparticles containing the same, is contained by a polymer (reservoir devices); polymeric colloidal particles or microencapsulates (microparticles, microspheres or nanoparticles) in the form of reservoir and matrix devices; systems in which cyclohexane polyalcohol compound, or microparticles containing the same, is contained by a polymer which contains a hydrophilic and/or leachable additive e.g., a second polymer, surfactant or plasticizer, etc. to give a porous device, or a device in which cyclohexane polyalcohol compound release may be osmotically controlled (both reservoir and matrix devices); enteric coatings (ionizable and dissolve at a suitable pH); (soluble) polymers with (covalently) attached pendent cyclohexane polyalcohol compound molecules and devices where release rate is controlled dynamically: e.g., the osmotic pump.

Polymers used in sustained release coatings are necessarily biocompatible, and ideally biodegradable. Examples of both naturally occurring polymers such as Aquacoat® (FMC Corporation, Food

& Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, USA) (ethylcellulose mechanically spheronised to sub-micron sized, aqueous based, pseudo-latex dispersions), and also synthetic polymers such as the Eudragit® (Röhm and Haas) range of poly(acrylate, methacrylate) copolymers are known in the art.

Monolithic Devices (Matrix Devices)

Monolithic (matrix) devices may be used for controlling the release of a drug. This is possible because they are relatively easy to fabricate compared to reservoir devices, and the danger of an accidental high dosage that could result from the rupture of the membrane of a reservoir device is not present. In such a device, the active agent is present as a dispersion within the polymer matrix, and they are typically formed by the compression of a polymer/drug mixture or by dissolution or melting. The dosage release properties of monolithic devices may be dependent upon the solubility of the drug in the polymer matrix or, in the case of porous matrixes, the solubility in the sink solution within the particle's pore network, and also the tortuosity of the network (to a greater extent than the permeability of the film), dependent on whether the drug is dispersed in the polymer or dissolved in the polymer. For low loadings of drug (0 to 5% W/V), the drug will be released by a solution-diffusion mechanism (in the absence of pores). At higher loadings (5 to 10% W/V), the release mechanism will be complicated by the presence of cavities formed near the surface of the device as the drug is lost: such cavities fill with fluid from the environment increasing the rate of release of the drug.

It is common to add a plasticizer (e.g., a poly(ethylene glycol), abbreviated as PEG), a surfactant, or adjuvant (i.e., an ingredient which increases effectiveness), to matrix devices (and reservoir devices) as a means to enhance the permeability (although, in contrast, plasticizers may be fugitive, and simply serve to aid film formation and, hence, decrease permeability.).

Surfactants on (hydrophobic) matrix devices may increase the release rate of a drug by three possible mechanisms: (i) increased solubilization, (ii) improved 'wettability' to the dissolution media, and (iii) pore formation as a result of surfactant leaching. Examples of suitable surfactants include Eudragit brand surfactants such as Eudragit® RL 100, Eudragit® RS, Eudragit® RL, and RS 100 plasticized by sorbitol. The greatest influence on release is effected by surfactants that are more soluble due to the formation of disruptions in the matrix allowing the dissolution medium access to within the matrix. Composite devices consisting of a polymer/drug matrix coated in a polymer containing no drug also exist. Such a device may be formed from aqueous Eudragit® lattices, and provides a continuous release by diffusion of the drug from the core through the shell. Similarly, a polymer core containing the drug may be produced and coated with a shell that is eroded by gastric fluid. The rate of release of drug compound from this shell may be relatively linear (a function of the rate limiting diffusion process through the shell) and inversely proportional to the shell thickness, whereas the release from a core as described alone may decrease with time.

A sustained release dosage form contemplated by the present invention includes matrix systems, in which a cyclohexane polyalcohol compound is dissolved, embedded or dispersed in a matrix of another material that serves to slow the release of the cyclohexane polyalcohol compound in vivo. A matrix system may be a matrix tablet that remains substantially intact during the period of sustained release. Matrix tablets

may be partially coated with a polymer which impedes the release of cyclohexane polyalcohol compound. Matrix materials useful for the manufacture of dosage forms include diluents such as microcrystalline cellulose (e.g., AviceltE FMC Corp., Philadelphia, Pa.). A sustained release dosage form may be a non-eroding matrix-system comprising a cyclohexane polyalcohol compound dispersed in a hydrogel matrix. Examples of materials for forming hydrogels include hydrophilic vinyl and acrylic polymers, polysaccharides such as calcium alginate, and poly(ethylene oxide), in particular poly(2-hydroxyethyl methacrylate), poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid, poly(N-vinyl-2-pyrolidinone), poly(vinyl alcohol) and their copolymers with each other and with hydrophobic monomers such as methyl methacrylate, vinyl acetate, and the like; and hydrophilic polyurethanes containing large poly(ethylene oxide) blocks. A hydrogel may comprise interpenetrating networks of polymers, which may be formed by addition or by condensation polymerization. Matrix tablets can be made by tabletting methods common in the art.

A matrix system may contain multiparticulates comprising a plurality of cyclohexane polyalcohol compound-containing particles, each particle comprising a mixture of cyclohexane polyalcohol compound with one or more excipients selected to form a matrix capable of limiting the dissolution rate of the cyclohexane polyalcohol compound into an aqueous medium. Suitable matrix materials include water-insoluble materials such as waxes, cellulose, or other water-insoluble polymers, in particular microcrystalline cellulose. A matrix system may also comprise water soluble release modifying agents, release modifying agents, solubilizing acids or surfactant type excipients and the like. Matrix multiparticulates can be produced using methods in the art including without limitation extrusion/spheronization processes or rotary granulation processes, or by coating the compounds, matrix-forming excipients and other matrix materials onto seed cores; or forming wax granules. Once formed, cyclohexane polyalcohol compound matrix multiparticulates can be blended with compressible excipients such as lactose, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, and the like and the blend compressed to form a tablet. Disintegrants may also be employed in matrix systems. Tablets prepared by this method disintegrate when placed in an aqueous medium, thereby exposing the multiparticulates which release the cyclohexane polyalcohol compound. Cyclohexane polyalcohol compound matrix multiparticulates can also be filled into capsules, such as hard gelatin capsules. In an embodiment, a hydrophilic matrix tablet is provided that releases a cyclohexane polyalcohol compound from the matrix by diffusion, erosion or dissolution of the matrix, or a combination of these mechanisms, and optionally comprises multiparticulates.

A matrix system dosage form may be coated or partially coated to improve the release rate of the cyclohexane polyalcohol compound. In an aspect, a matrix tablet is coated with an impermeable coating, and a hole or opening is provided by which the content of the tablet is exposed. (See for example, U.S. Pat. No. 4,792,448 to Ranade, and Hansson et al., J. Pharm. Sci. 77 (1988) 322-324) Examples of coating materials include film-forming polymers and waxes, in particular thermoplastic polymers, such as poly(ethylene-co-vinyl acetate), poly(vinyl chloride), ethylcellulose, and cellulose acetate.

Enteric Films

Enteric coatings consist of pH sensitive polymers as described in the art. Typically the polymers are carboxylated and interact very little with water at low pH, while at high pH the polymers ionize causing swelling or dissolution of the polymer. Coatings can therefore be designed to remain intact in the acidic

environment of the stomach, protecting either the drug from this environment or the stomach from the drug, but to dissolve in the more alkaline environment of the intestine. The core of the tablet or dosage form may be adapted to sustained release so that the release rate of the drug is maintained over time.

Reservoir Devices

Cyclohexane polyalcohol compound sustained-release dosage forms of the invention may include membrane-moderated or reservoir systems. A typical approach to modified release is to encapsulate or contain the drug entirely (*e.g.*, as a core), within a polymer film or coat (*i.e.*, microcapsules or spray/pan coated cores). Various techniques can affect the diffusion process may readily be applied to reservoir devices (e.g., the effects of additives, polymer functionality (and, hence, sink-solution pH) porosity, film casting conditions, etc.) and, hence, the choice of polymer must be an important consideration in the development of reservoir devices. Modeling the release characteristics of reservoir devices (and monolithic devices) in which the transport of cyclohexanehexol, is by a solution-diffusion mechanism for the relevant boundary conditions. When the active agent is in a saturated suspension, the driving force for release is kept constant until the device is no longer saturated providing a substantially continuous release profile. Alternatively the release-rate kinetics may be desorption controlled, and a function of the square root of time, another modified release. Examples of reservoir dosage forms include membrane-coated diffusion based capsules, tablets, or systems comprising multiparticulates. In this dosage form, a reservoir of cyclohexane polyalcohol compound is surrounded by a rate-limiting membrane. The cyclohexane polyalcohol compound crosses the membrane by mass transport mechanisms, for example, a mechanism involving dissolution in the membrane followed by diffusion across the membrane or diffusion through liquid-filled pores within the membrane. An individual reservoir system dosage form can be large, such as a tablet containing a single large reservoir, or a system comprising a multiparticulate, such as a capsule containing a plurality of reservoir particles, each individually coated with a membrane. A coating for use in a reservoir system can be non-porous and permeable to a cyclohexane polyalcohol compound (for example, a cyclohexane polyalcohol compound may diffuse directly through the membrane), or it can be porous. The membrane can be prepared from sustained release coatings known in the art, such as a cellulose ester or ether, an acrylic polymer, Eudragit brand polymers, such as Eudragit RS100® or a mixture of polymers.

In an aspect of the invention, the reservoir systems are tablets. Tablet cores containing cyclohexane polyalcohol compound can be made by a variety of techniques standard in the pharmaceutical industry. Cores can be coated with a rate-controlling coating which allows the cyclohexane polyalcohol compound in the reservoir, or tablet core, to diffuse out through the coating at the desired rate.

Another example of a reservoir system is a dosage form comprising a multiparticulate wherein each particle is coated with a polymer designed to provide sustained release of a cyclohexane polyalcohol compound. Each multiparticulate particle comprises a cyclohexane polyalcohol compound and one or more excipients as required for fabrication and performance. A sustained release coating known in the art, in particular polymer coatings, can be employed to prepare the membrane. A membrane coating can also be modified by the addition of plasticizers known in the art.

Osmotically Controlled Devices

Cyclohexane polyalcohol compound sustained-release dosage forms include osmotic delivery devices or "osmotic pumps". Osmotic pumps comprise a core containing an osmotically effective composition surrounded by a semipermeable membrane. Water passes through the membrane but solutes dissolved in water permeate through the membrane at a rate significantly slower than water. When placed in an aqueous environment, the device takes in water due to the osmotic activity of the core composition. As a result of the semipermeable nature of the surrounding membrane, the contents of the device (including a cylcohexane polyalcohol and any excipients) cannot pass through the non-porous regions of the membrane and are driven by osmotic pressure to leave the device through an opening or passageway in the dosage form. The passageway can be incorporated in the device in the manufacturing process, formed in situ by the rupture of intentionally-incorporated weak points in the coating under the influence of osmotic pressure, or formed in situ by dissolution and removal of water soluble porosigens incorporated in the coating. An osmotically effective composition generally includes water-soluble species, which generate a colloidal osmotic pressure, and water swellable polymers. Examples of materials useful for forming a semipermeable membrane include polyamides, polyesters, and cellulose derivatives, preferably cellulose ethers and esters. Preferred materials are those which spontaneously form one or more exit passageways, either during manufacturing or when placed in an environment of use, including polymers with pores formed by phase inversion during manufacturing or by dissolution of a water-soluble component present in the membrane. An osmotic delivery device can comprise a coated bi-layer tablet, cyclohexane polyalcohol compound multiparticulates coated with an asymmetric membrane, or osmotic capsules. The release rate remains substantially constant as a function of the influx of the aqueous surrounding environment, delivering a volume approximately equal to the volume of solvent uptake.

Coated Swellable Tablets

Another cyclohexane polyalcohol compound sustained release dosage form is a coated swellable tablet described in EP 378404A2 or US5792471. The tablets comprise a tablet core comprising a cyclohexane polyalcohol compound and a swelling material, (e.g., a hydrophilic polymer), coated with a membrane which contains holes or pores through which swelling material can extrude and carry out the cyclohexane polyalcohol compound. Alternatively, the membrane can comprise polymeric or low molecular weight water soluble porosigens which dissolve in an aqueous environment, providing pores through which the swelling material and cyclohexane polyalcohol compound can extrude. Suitable porosigens include low molecular weight compounds like glycerol, sucrose, glucose, and sodium chloride and water-soluble polymers such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Holes or pores can be formed in the coating by drilling holes in the coating using a laser or other mechanical means. The membrane material can comprise any film-forming polymer, including polymers which are water permeable or impermeable, providing that the membrane deposited on the tablet core is porous or contains water-soluble porosigens or possesses a macroscopic hole for exit of water and cyclohexane polyalcohol compound release. Also contemplated are multiparticulates (or beads) with a cyclohexane polyalcohol compound/swellable material core, coated by a porous or porosigen-containing membrane. A coated swellable tablet dosage form can also be multilayered, as described in EP 378404A2 or US5792471.

The invention also contemplates combination dosage forms comprising a combination of sustained release characteristics and immediate release characteristics. For example, a formulation or dosage form of the invention may be in the form of an oral tablet which includes an immediate release portion comprising a cyclohexane polyalcohol compound, providing for a rapid onset of therapeutic effect, and a sustained release portion of a cyclohexane polyalcohol compound, providing for a relatively longer duration of therapeutic effect. (Combination dosage forms are also described for example, in US Published Application No. 2003009272 and US Patent No. 6,908,626.)

Applications

The invention contemplates the use of a formulation or dosage form of the invention for treating a disorder and/or disease, in particular preventing, and/or ameliorating disease severity, disease symptoms, and/or periodicity of recurrence of a disorder and/or disease disclosed herein. The invention also contemplates preventing and/or treating in mammals, disorders and/or diseases using formulations, dosage forms or treatments of the invention.

In an aspect, the invention provides a method of improving memory of a healthy subject or the memory of a subject with age impaired memory by administering an effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In another aspect, the present invention relates to a method for improving memory, especially short-term memory and other mental dysfunction associated with the aging process comprising administering an effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an embodiment, a method is provided for treating a mammal in need of improved memory, wherein the mammal has no diagnosed disease, disorder, infirmity or ailment known to impair or otherwise diminish memory, comprising the step of administering to the mammal an effective memory-improving amount of a formulation or dosage form of the invention.

In another aspect of the invention, a method is provided for treating in a subject a condition of the central or peripheral nervous system or systemic organ associated with a disorder in protein folding or aggregation, or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In a further aspect, the invention provides a method involving administering to a subject a formulation or dosage form of the invention which inhibits amyloid formation, deposition, accumulation and/or persistence, and/or which causes dissolution/disruption of pre-existing amyloid. Thus, formulations and dosage forms of the invention may be used for inhibiting amyloidosis in disorders in which amyloid deposition occurs.

In another aspect, the invention provides a method for treating in a subject a condition associated with an amyloid interaction that can be disrupted or dissociated with a cyclohexane polyalcohol compound comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an aspect, the invention provides a method for preventing, reversing, reducing or inhibiting amyloid protein assembly, enhancing clearance of amyloid deposits, or slowing deposition of amyloid deposits in a subject comprising administering a formulation or dosage form of the invention.

In an aspect, the invention provides a method for preventing, reversing, reducing or inhibiting amyloid fibril formation, organ specific dysfunction (e.g., neurodegeneration), or cellular toxicity in a subject comprising administering to the subject a therapeutically effective amount a formulation or dosage form of the invention.

In another aspect, the invention provides a method of preventing or reversing conformationally altered protein assembly or aggregation in an animal that includes introducing a formulation or dosage form of the invention to the conformationally altered protein.

In a still further aspect of the invention, a method of treating conformationally altered protein assembly or aggregation in an animal is provided that includes administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an aspect, the invention provides a method for increasing or maintaining synaptic function in a subject comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

The invention has particular applications in treating a disorder and/or disease characterized by amyloid deposition, in particular an amyloidoses, more particularly Alzheimer's disease. Thus, the invention relates to a method of treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention, which upon administration to a subject with symptoms of a disease characterized by amyloid deposition, more particularly Alzheimer's disease, produces beneficial pharmacokinetic profiles, in particular sustained pharmacokinetic profiles. In an embodiment, the treatment is evidenced by one or more of the following: disruption of aggregated Aβ or Aβ oligomers; increased or restored long term potentiation; maintenance of or increased synaptic function; reduced cerebral accumulation of Aβ, reduced deposition of cerebral amyloid plaques; reduced soluble Aβ oligomers in the brain; reduced glial activity; reduced inflammation; and/or, reduced cognitive decline or improvement of cognitive abilities.

In an aspect, the invention provides a method for amelioriating progression of a disorder and/or disease or obtaining a less severe stage of a disease in a subject suffering from such disease (e.g. Alzheimer's disease) comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In another aspect, the invention relates to a method of delaying the progression of a disorder and/or disease (e.g. Alzheimer's disease) comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In a further aspect, the invention relates to a method of increasing survival of a subject suffering from a disorder and/or disease comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an embodiment, the invention relates to a method of improving the lifespan of a subject suffering from a disorder and/or disease (e.g., Alzheimer's disease) comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an aspect the invention provides a method for treating mild cognitive impairment (MCI) comprising administering a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In an embodiment, the invention provides a method of reducing or reversing amyloid deposition and neuropathology after the onset of cognitive deficits and amyloid plaque neuropathology in a subject comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In another embodiment, the invention provides a method of reducing or reversing amyloid deposition and neuropathology after the onset of cognitive deficits and amyloid plaque neuropathology in a subject comprising administering to the subject an amount of a formulation or dosage form of the invention effective to reduce or reverse amyloid deposition and neuropathology after the onset of cognitive deficits and amyloid plaque neuropathology.

In an aspect, the invention relates to a method for treating Alzheimer's disease comprising contacting Aβ, Aβ aggregates, or Aβ oligomers in particular Aβ40 or Aβ40 aggregates or oligomers and/or Aβ42 or Aβ42 aggregates or oligomers, in a subject with a therapeutically effective amount of a formulation or dosage form of the invention.

In another aspect, the invention provides a method for treating Alzheimer's disease by providing a formulation or dosage form of the invention comprising a cylcohexane polyalcohol compound in an amount sufficient to produce a beneficial pharamacokinetic profile thereby disrupting aggregated Aβ or Aβ oligomers for a prolonged period following administration.

In a further aspect, the invention provides a method for treating Alzheimer's disease in a patient in need thereof which includes administering to the individual a formulation or dosage form of the invention in a form and amount sufficient to produce a beneficial pharamacokinetic profile resulting in increased or restored long term potentiation and/or maintained synaptic function. In another aspect, the invention provides a method for treating Alzheimer's disease comprising administering, preferably orally or systemically, a formulation or dosage form of the invention, to produce a beneficial pharamacokinetic profile thereby reducing one or more of cerebral accumulation of Aβ, deposition of cerebral amyloid plaques, soluble Aβ oligomers in the brain, glial activity, and/or inflammation, for a prolonged period following administration.

The invention in an embodiment provides a method for treating Alzheimer's disease, the method comprising administering to a mammal in need thereof a formulation or dosage form of the invention in an amount sufficient to produce a beneficial pharamacokinetic profile thereby reducing cognitive decline, especially for a prolonged period following administration, to treat the Alzheimer's disease.

The invention in an embodiment provides a method for treating Alzheimer's disease, the method comprising administering to a mammal in need thereof a composition comprising a formulation or dosage form of the invention in an amount sufficient to produce a beneficial pharamacokinetic profile thereby increasing or maintaining synaptic function, especially for a prolonged period following administration, to treat the Alzheimer's disease.

In another aspect, the invention provides a method for preventing and/or treating Alzheimer's disease, the method comprising administering to a mammal in need thereof a composition comprising a formulation or dosage form of the invention in an amount sufficient to disrupt aggregated Aβ or Aβ oligomers for a prolonged period following administration; and determining the amount of aggregated Aβ or Aβ oligomers, thereby treating the Alzheimer's disease. The amount of aggregated Aβ or Aβ oligomers may be measured using an antibody specific for Aβ or a scyllo-inositol labeled with a detectable substance.

In an embodiment, this invention provides a method for treating a disease or disorder disclosed herein in particular a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence, comprising orally administering to a mammal in need of such treatment, including a human patient, a therapeutically effective amount of cyclohexane polyalcohol compound in a sustained-release dosage form comprising cyclohexane polyalcohol compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as an oral dosage form which releases the cyclohexane polyalcohol compound according to a release rate described herein, such as, for example, from about 0.01 mgA/hr to about 50 mgA/hr in a use environment as described herein, such as plasma, brain or CSF

In a further embodiment, this invention provides a method for treating Alzheimer's disease, comprising orally administering to a mammal in need of such treatment, including a human patient, a therapeutically effective amount of cyclohexane polyalcohol compound in a sustained release dosage form comprising cyclohexane polyalcohol compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as an oral dosage form which releases the cyclohexane polyalcohol compound according to a release rate described herein, such as, for example, from about 0.01 mgA/hr to about 5 mgA/hr in a use environment as described herein, such as plasma, brain or CSF.

Typically, a preferred range of dosages in the methods of the invention is about 1 mgA to 5 mgA of cyclohexane polyalcohol compound per day and can be as high as about 30 to 35 mgA of cyclohexane polyalcohol compound per day for average adult subjects having a body weight of about 70 kg. For example, the dosage may range from about 1 μg/kg/day to 40 μg/kg/day or within other ranges comprised between 3 μg/kg/day and 30 μg/kg/day.

The invention relates to a method for treating and/or preventing a disorder and/or disease disclosed herein comprising administering a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound at a first time point and a second time point in a dosing period, wherein the dose and/or interval between the first and second time point are sufficient to provide a beneficial pharmacokinetic profile whereby the concentration or peak concentration of compound in plasma, brain or CSF does not significantly vary during the dosing period. In an aspect, the dosing period is about 18, 20 or 24 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 14 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, or 8 to 12 hours following the first time point. In another aspect, the administration of the compound at the second time point results in concentrations or peak concentrations of the compound in plasma, brain or CSF that do not vary by more than 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, or 3% from the concentration or peak concentration of the compound in plasma, brain or CSF following the first time point. In an aspect, the beneficial pharmacokinetic profile is a zero order release profile which does not vary by more than about 20%, 10%, or 5% from the first time point to the second time

point of administration. In an aspect, the zero order release profile does not vary by more than about 20%, 10%, or 5% from the first time point to a third time point which is at least 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 or 16 hours following the second time point. In other aspects, the compound is a scyllo-cylcohexanehexol compound. In embodiments, the dose of the compound is between or from about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg.

The invention relates to a method for treating and/or preventing a disorder and/or disease disclosed herein comprising administering a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound at a first time point and a second time point in a dosing period, wherein the dose and/or interval between the first and second time point are sufficient to provide a C_{min} in plasma, brain or CSF after the second time point greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the C_{min} after the second time point is 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%,or 50% greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the dosing period is about 18, 20 or 24 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 14 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, or 8 to 12 hours following the first time point. In particular aspects, the dose of the compound is between or from about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg.

The invention relates to a method for treating and/or preventing a disorder and/or disease disclosed herein comprising administering a dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound at a first time point and a second time point in a dosing period, wherein the dose and/or interval between the first and second time point are sufficient to maintain a concentration of compound in the subject so that C_{min} in plasma, brain or CSF after the second time point is greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the C_{min} after the second time point is 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%,or 50% greater than the C_{min} after the first time point. In an aspect, the dosing period is about 18, 20 or 24 hours. In embodiments of this aspect, the second time point is about 4 to 14 hours, in particular 6 to 14, 6 to 12, or 8 to 12 hours following the first time point. In particular aspects, the dose of the compound is between or from about 1 to 50 mg/kg, 1 to 40 mg/kg, 2.5 to 40 mg/kg, 3 to 40 mg/kg, 3 to 35 mg/kg, most preferably 3 to 30 mg/kg.

The present invention also includes the use of formulations, dosage forms and methods in combination treatments with one or more additional therapeutic agents including without limitation beta-secretase inhibitors, gamma-secretase inhibitors, epsilon-secretase inhibitors, other inhibitors of beta-sheet aggregation/fibrillogenesis/ADDL formation (e.g. Alzhemed), NMDA antagonists (e.g. memantine), non-steroidal anti-inflammatory compounds (e.g. Ibuprofen, Celebrex), anti-oxidants (e.g. Vitamin E), hormones (e.g. estrogens), nutrients and food supplements (e.g. Gingko biloba), statins and other cholesterol lowering drugs (e.g. Lovastatin and Simvastatin), acetylcholinesterase inhibitors (e.g. donezepil), muscarinic agonists (e.g. AF102B (Cevimeline, EVOXAC), AF150(S), and AF267B), anti-psychotics (e.g. haloperidol, clozapine, olanzapine), anti-depressants including tricyclics and serotonin reuptake inhibitors (e.g. Sertraline and Citalopram Hbr), statins and other cholesterol lowering drugs (e.g. Lovastatin and Simvastatin), immunotherapeutics and antibodies to Aβ (e.g. ELAN AN-1792), vaccines, inhibitors of kinases (CDK5, GSK3α, GSK3β) that phosphorylate TAU protein (e.g. Lithium chloride), inhibitors of kinases that modulate Aβ production (GSK3α, GSK3β, Rho/ROCK kinases) (e.g. lithium Chloride and Ibuprofen), drugs that

upregulate neprilysin (an enzyme which degrades Aβ); drugs that upregulate insulin degrading enzyme (an enzyme which degrades Aβ), agents that are used for the treatment of complications resulting from or associated with a disease, or general medications that treat or prevent side effects. The present invention also includes methods of using the formulations and dosage forms of the invention in combination treatments with one or more additional treatments including without limitation gene therapy and/or drug based approaches to upregulate neprilysin (an enzyme which degrades Aβ), gene therapy and/or drug based approaches to upregulate insulin degrading enzyme (an enzyme which degrades Aβ), or stem cell and other cell-based therapies. Combination treatments may be administered simultaneously and/or sequentially.

Combinations of a formulation or dosage form of the invention and an additional therapeutic agent or treatment may be selected to provide unexpectedly additive effects or greater than additive effects i.e. synergistic effects. Other therapeutics and therapies may act via a different mechanism and may have additive/synergistic effects with the present invention

In an aspect, the invention contemplates the use of a cylcohexane polyalcohol compound for the preparation of a medicament having a beneficial pharmacokinetic profile, in particular sustained pharmacokinetic profile, in treating a disorder and/or disease. The invention additionally provides uses of a formulation or dosage forms of the invention in the preparation of medicaments for the prevention and/or treatment of disorders and/or diseases.

In an embodiment the invention provides the use of a formulation or dosage form of the invention for the preparation of a medicament for prolonged or sustained treatment of Alzheimer's disease.

In a further embodiment the invention provides the use of a formulation or dosage form of the invention for preparation of a medicament to be employed through oral administration for treatment of a disorder characterized by abnormal protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.

Therapeutic efficacy and toxicity of formulations and dosage forms of the invention may be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or with experimental animals such as by calculating a statistical parameter such as the ED_{50} (the dose that is therapeutically effective in 50% of the population) or LD_{50} (the dose lethal to 50% of the population) statistics. The therapeutic index is the dose ratio of therapeutic to toxic effects and it can be expressed as the ED_{50}/LD_{50} ratio. Formulations and dosage forms which exhibit large therapeutic indices are preferred. One or more of the therapeutic effects, in particular sustained therapeutic effects disclosed herein, can be demonstrated in a subject or disease model. For example, therapeutic effects may be demonstrated in a model described in the Examples herein, in particular therapeutic effects may be demonstrated in a TgCRND8 mouse with symptoms of Alzheimer's disease.

A formulation or dosage form of the invention may be administered to a subject for about or at least about 1 week, 2 weeks to 4 weeks, 2 weeks to 6 weeks, 2 weeks to 8 weeks, 2 weeks to 10 weeks, 2 weeks to 12 weeks, 2 weeks to 14 weeks, 2 weeks to 16 weeks, 2 weeks to 6 months, 2 weeks to 12 months, 2 weeks to 18 months, or 2 weeks to 24 months, periodically or continuously.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner.

Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

Example 1

Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism

Three studies were performed to investigate the pharmacokinetics of oral administration of a scyllo-cyclohexanehexol (Table 1):

Single Dose Pharmacokinetics - Rat

Plasma pharmacokinetics (PK) of a scyllo-cyclohexanehexol in rats was assessed after single oral doses of 15, 50 and 150 mg/kg. Plots of the mean plasma concentrations versus time are presented in Figure 1. Derived PK parameters are summarised in Table 2. After single oral doses in rats, maximum plasma concentration (C_{max}) and exposure (AUC_{0-t}) values increased proportionally with dose level of the scyllo-cyclohexanehexol. Other parameters were unchanged with dose level. The scyllo-cyclohexanehexol was absorbed rapidly, with mean t_{max} observed between 1.0 and 2.2 hours post-dose. Scyllo-cyclohexanehexol was cleared relatively rapidly with estimates of half life (t½) ranging from 2.1-2.7 hours. Estimates of mean residence time (MRT) were consistent. Volumes of distribution (Vdss) were large, indicating wide distribution of scyllo-cyclohexanehexol in rats.

Dog

Two studies have investigated the single dose PK of oral administration of a scyllo-cyclohexanehexol in dogs. The 14 day study investigated 18 animals. Plots of the mean plasma concentrations versus time are presented in Figure 2. Derived PK parameters are summarised in Table 3. On Day 1 of this study C_{max} and AUC values increased proportionally with dose level of a scyllo-cyclohexanehexol. However, dose-normalised exposures showed a trend towards an increase with dose. The scyllo-cyclohexanehexol was absorbed and cleared rapidly, with t_{max} observed between 1.2 and 2.2 hours post-dose and estimates of t½ ranging from 1.7-2.2 hours. Dose level did not influence t_{max} or t½. At the low dose level (15 mg/kg) Vdss and whole body clearance (Cl/F) were higher than seen at higher doses, emphasizing the rapid distribution of scyllo-cyclohexanhexol. The extensive brain penetrance of the scyllo-cyclohexanhexol (see below) may be relevant in this regard.

PK of single oral doses of the scyllo- cyclohexanhexol was also investigated in a preliminary fashion in a dose range-finding study in 5 beagle dogs. Escalating doses were administered in a cross-over design (20, 80 and 240 mg/kg p.o., 80 and 240 mg/kg i.v.). Derived PK parameters are summarised in Table 4. Again AZD-103 was absorbed rapidly, with t_{max} observed between 1.5 and 2 hours following an oral dose. The C_{max} and AUC values increased proportionally with dose, consistent with observations in the larger study. Estimates of t½ ranged from 2 to 5 hours. Neither dose nor route of administration had any clear effect on t½, MRT, Cl/F or Vdss. The AUC values for the two administration routes suggested a very extensive oral absorption with negligible first-pass effect. At the 80 mg/kg dose level, oral bioavailability was estimated to be > 90% (Figure 3).

Repeat Dose Pharmacokinetics

Rat

Plasma PK of a scyllo-cyclohexanehexol compound in rats was assessed after 28 days oral dosing of 15, 50 and 150 mg/kg, administered twice daily. Plots of the mean plasma concentrations versus time are presented in Figure 4. Derived PK parameters are summarised in Table 5. After 28 days of dosing, C_{max} and AUC0-t values increased proportionally between 50 and 150 mg/kg dose, as observed after single dose. However, the low dose level (15 mg/kg) after 28 days of dosing showed a marked increase in C_{max} and AUC0-t values compared to single dose. Indeed, at this dose level, the Vdss, clearance and elimination rates appeared to be reduced with repeated dosing. However, increases in C_{max} and AUC0-t were not seen at higher dose levels, and there was no evidence suggesting accumulation of scyllo-cyclohexanehexol with repeat dosing. As for single doses, the scyllo-cyclohexanehexol was absorbed rapidly, with mean t_{max} observed between 1.2 and 1.3 hours post-dose. The t½ values increased slightly from single doses, ranging from 3.1-4.4 hours. Estimates of MRT were consistent.

Dog

Plasma PK of a scyllo-cyclohexanhexol in dogs was assessed after 14 days oral dosing of 15, 50 and 150 mg/kg, administered twice daily. Plots of the mean plasma concentrations versus time are presented in Figure 5. Derived PK parameters are summarised in Table 6. As on Day 1 of this study C_{max} and AUC values increased proportionally with dose level of scyllo-cyclohexanehexol. However, dose-normalised exposures appeared to decrease with dose. This contrasts with positive trend observed after acute exposure. There was no evidence suggesting accumulation of the scyllo-cyclohexanehexol with repeat dosing. As for single doses, the scyllo-cyclohexanehexol was absorbed rapidly, with t_{max} observed between 1.1 and 1.8 hours post-dose. The t½ values increased slightly from single doses, ranging from 2.9-4.7 hours. Estimates of MRT were consistent. The Vdss and Cl/F values were similar for all dose levels.

Brain Penetrance

Dogs in the single dose study (exploring doses of 20, 80, 240 mg/kg) were fitted with catheters to permit serial collection of cerebrospinal fluid (CSF) samples. CSF bathes the central nervous system and sits on the inside of the blood brain barrier. Although a centrally-acting drug will still need to penetrate brain tissue to exert an effect, quantification of drug in CSF may provide a gross estimate of brain-penetrance. Plots of the mean CSF and plasma concentrations following oral administration of 240 mg/kg are presented in Figure 6. PK parameters for CSF and for plasma, derived from the same dogs, are presented in Table 7.

Penetration of the scyllo-cyclohexanehexol into the brain was extensive and rapid. The t_{max} values observed in CSF ranged from 2.8-4.0 hours. These values were very similar to the plasma t_{max} values derived from the same animals (2.3-2.8 hours). This suggests a very rapid passage for the scyllo-cyclohexanehexol across the blood brain barrier. Mean C_{max} values in CSF ranged from 27-66% of the plasma C_{max} values observed in the same animals. Similarly, the $AUC_{0\text{-}Inf}$ in CSF averaged 62% or 65% of that observed in plasma in the same animals, suggesting that scyllo-cyclohexanehexol has a high brain penetration.

CSF was also collected from dogs at the end of the 14 day repeat study upon necropsy (approximately 24 hours after the final dose was administered). Mean levels of the scyllo- cyclohexanehexol in these samples are listed in Table 8. Levels of the scyllo-cyclohexanehexol in CSF increased with dose and followed the profile observed in plasma.

Pharmacokinetic Summary

The PK of the scyllo-cyclohexanehexol was strongly consistent between rats and dogs. Maximum plasma concentrations and exposures were broadly dose-proportional in both species. Following repeated oral administration of 150 mg/kg, twice daily, AUC_{0-t} values of 573 and 523 μg/h/mL were obtained from rats and dogs respectively. In both species the scyllo- cyclohexanehexol was absorbed rapidly, had a short half-life, and a very large volume of distribution. Deviation from linearity was observed in both species. In each case this manifested as a decrease in clearance and volume of distribution after repeat administration of a low dose level (15 mg/kg) of the scyllo-cyclohexanehexol. No such changes were observed at higher dose levels in either species. No accumulation was observed after chronic exposure.

Comparison of PK profiles following oral and i.v. administration in dogs suggested a very extensive oral absorption with negligible first-pass effect. The estimated bioavailability is > 90%. Scyllo-cyclohexanehexol is therefore well-suited as an orally-administered therapy in the clinic. Twice daily administration of the scyllo-cyclohexanehexol may be most suitable.

The scyllo-cyclohexanehexol crossed the blood-brain-barrier extremely effectively in dogs. The scyllo-cyclohexanehexol is therefore likely to reach its site of action at high concentrations in Alzheimer's patients, and will thus be able to exert its target pharmacological effect.

Effective Concentration/Dose Level

In vitro work has demonstrated that there is likely to be a stoichiometric relationship between amyloid species and scyllo-cyclohexanhexol levels required for efficacy. A 25:1 stoichiometric relationship (scyllo-cyclohexanhexol:amyloid peptide) was the lowest observed to have any impact on synthetic Aβ fibrils. When naturally-expressed oligomers were investigated at 1-2 nM (levels considered to be relevant for AD: Cleary, J.P., et al., (2005), Nature Neuroscience, 8: 79-84), the lowest concentration of scyllo-cyclohexanhexol showing any effect was 125 nM, suggesting that a 100:1 relationship was effective at altering the oligomeric profile of Aβ. However, at 5 μM (0.9 μg/mL) the scyllo-cyclohexanehexol showed greater consistency of effect in this regard.

More complex systems provide support for 5 μM (0.9 μg/mL) as an effective local concentration of the scyllo-cyclohexanehexol. In long term potentiation experiments, 5 μM was the lowest maximally-effective dose level (again, with amyloid oligomer concentration at 1-2 nM). The effectiveness of this concentration was confirmed in acute cognitive dysfunction study in rats.

In the clinic, effective local concentrations of a scyllo-cyclohexanehexol will need to be achieved following oral dosing. Three studies have examined the effective dose range of a scyllo- cyclohexanehexol following oral dosing. In young CRND8 mice (dosed 12-16 weeks of age, at a time when symptoms are new), 3.3 mg/kg/day provided efficacy in terms of behaviour and Aβ accumulation. In slightly older CRND8 mice (5-6 months), 30 mg/kg/day showed maximum effectiveness at reducing plaques. In rats infused intracerebroventricularly (icv) with Aβ oligomers, approximately 30 mg/kg/day (the lowest dose administered orally) provided effective alleviation of cognitive dysfunction. Therefore, considering 2 species, different animal ages and different endpoints, a dose level ranging between 3 - 30 mg/kg/day has consistently shown efficacy.

The levels of the scyllo-cyclohexanehexol in the brain of animals in these studies have not been quantified. However, pharmacokinetic studies in dogs have shown that penetration of the scyllo-

cyclohexanehexol into the brain was extensive and rapid. Mean C_{max} and AUC_{0-Inf} values in CSF averaged 60% of that observed in plasma. In dogs that had received 30/mg/kg/day scyllo-cyclohexanehexol for 14 days, levels of scyllo-cyclohexanehexol in the CSF were ~ 4 μg/mL in both plasma and CSF (12 and 24 hours after the last administration). In general, there is great consistency between the pharmacokinetic profiles of rats and dogs. The mean plasma concentration of scyllo-cyclohexanehexol 12 hours after the last administration in a 28 day rat study was ~ 6 μg/mL. Therefore it is likely that the animals receiving 30 mg/kg/day in the rat efficacy experiment discussed above had CSF levels in a similar range. It is anticipated that there will be differences between drug concentrations in CSF and at the site of action in the brain. Nonetheless, these levels are broadly consistent with the in vitro estimates of lowest effective concentration (0.9 μg/mL).

Considering the various preclinical studies together, it seems likely that probability of a scyllo-cyclohexanehexol providing efficacy in AD patients will be maximised by maintaining the level of the compound in CSF in μg/mL range. Dose levels ranging between 3-30 mg/kg/day should be sufficient to achieve μM concentration of a scyllo-cyclohexanhexol in the brain.

Example 2

In TgCRND8 mice, administration of scyllo-cyclohexanehexol can prevent and limit the Alzheimer's-like phenotype which these animals express. Scyllo-cyclohexanehexols are more effective than the -related stereoisomer, myo-cyclohexanehexol, in this regard. The putative site of action of a scyllo-cyclohexanehexol in Alzheimer's disease models is the brain. The effect of treatment with a scyllo-cyclohexanehexol or myo-cyclohexanehexol on brain levels of these molecules was therefore investigated. In untreated animals, myo-cyclohexanehexolwas more abundant than scyllo-cyclohexanehexol in brain and CSF. Ad libitum administration of a scyllo-cyclohexanehexol provided major increases in levels of this molecule in the brain and CSF. In contrast, administration of myo-inositol provided only a minor increase in brain levels of this molecule, and significantly decreased scyllo-cyclohexanehexol brain exposure. A scyllo-cyclohexanehexol therefore holds significantly greater potential than myo-cyclohexanehexol as a centrally-acting pharmaceutical agent in mice. Scyllo-cyclohexanehexol was not incorporated into phosphatidylinositol lipids in the brain, and did not influence the incorporation of other inositols, suggesting that signal transduction pathways should be unaffected.

Objective

To provide information on the impact of scyllo-cyclohexanehexol treatment on levels of inositol in CSF and brain of TgCRND8 mice.

Materials and Methods

Materials

Mice: TgCRND8; Age: 4 months

Study Drugs:

Scyllo-cyclohexanehexol supplied by Hokko (Japan)

Myo-cyclohexanchexol: supplied by Hokko (Japan)

Dosage:

Study drugs were administered either at 30 mg/kg by oral gavage, or ad libitum by dissolution in drinking water. For administration in drinking water, study drugs were dissolved at 10 mg/ml. The average amount of water taken from the bottle was 3 ml daily per animal. The average mouse weight was 33 g. Thus for ad libitum dosing the average dose of study drug approached 900 mg/kg over 24 hours.

Methods

Quantification of scyllo-cyclohexanehexol and myo-inositol. Scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol levels in the brain and CSF were analyzed using gas chromatography/mass spectrometry. D-chiro-inositol was used as an internal control, as it is not present in these biological samples.

Derivatization: To increase the volatility and thermal stability of these compounds and to allow for proper peak separation, these samples need to first be derivatized. The derivatization was adapted from a method presented previously (Shetty, HU, et al, 1995, Anal. Biochem. 224:279-85), where the hydroxyl groups of the cyclohexanehexol were replaced with acetyl groups. Briefly, half a mouse brain was homogenized in 2 x 2 ml of methanol. The resulting suspension was centrifuged (5 min, 5000 x g) and the equivalent of 30mg of brain tissue was placed in a glass tube with a Teflon-lined cap. Similarly, a 5-15 µl sample of CSF was mixed with 1 ml of methanol and allowed to stand at room temperature for 5 minutes. The resulting suspension was centrifuged (5 min, 5000 x g) and the supernatant transferred to a glass tube (Teflon-lined cap). In each case D-chiro-inositol was then added to the tube at a set concentration (50 ng/µl for brain, 1 ng/µl for CSF). These samples were then evaporated to complete dryness (Speedvac; 60°C). The residue was treated with 100 µl of pyridine reagent (1 mg/ml 4-dimethylaminopyridine solution in pyridine) and 100 µl of acetic anhydride. This mixture was flushed with dry nitrogen, securely capped and the tubes heated (80°C; 30 min).

Analysis:

Following derivatization, samples were cooled (RT) and the unreacted acetylating reagent evaporated using a steady stream of nitrogen gas. The derivatized products were re-dissolved (4 ml; hexane-ethyl acetate (80:20, v/v)) and washed with 1 ml of 5% sodium hydrogencarbonate solution. Following vortexing (5 min) and centrifugation (3 min, 1000 x g), the organic layer was transferred to another tube and evaporated (Speedvac; 40°C). The residue was reconstituted in 100 µl; ethyl acetate. 1µL of this was injected into the GC/MS system. A similar procedure was followed using stock concentrations of scyllo- and myo-cyclohexanehexols, which were then used to generate concentration curves (in this case the internal standard was derivatized separately and then added).

GC/MS was performed using a Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL, with a quadrupole mass spectrometer and electron ionization. Gas chromatography was performed using a 30 m x 0.25 mm x 0.25 µm ZB 5 (5% diphenyl/95% dimethylpolysiloxane) column, using the carrier gas Helium (1 ml/min). Samples were injected with the split set to 50 at 1 min and 0 at 5 min, the injector temperature was set at 300°C and an initial oven temperature of 80°C. After a hold of 1 min, the temperature was ramped at 45°C/min to 187°C and held there for 15 min. The oven was then ramped at 45°C/min to 295°C and held for 1.5 min. Sample peaks were analyzed using selected-ion monitoring, using *m/z* 168 for determining

cyclohexanehexol levels in the brain and CSF and *m/z* 373 for determining cyclohexanehexol levels in plasma, as monitoring the larger ion reduced noise. Sample peak areas were compared to the concentration curves.

Lipid Extraction and Hydrolysis

The method used for lipid isolation and analysis was adapted from a previously presented method (Kersting, MC et al, 2003, J. Eukaryot. Microbiol. 50: 164-168). Briefly, half a mouse brain was homogenized in 2 ml of dH_2O and 500 µl of that homogenate was used for lipid isolation. To isolate lipids and polyphosphoinositol, that 500 µl was placed into a glass screw-cap tube containing 3.75 ml of chloroform/methanol/conc. HCl (10:20:0.1, v/v) and vortexed. 1.25 ml of chloroform and 1.25 ml of 0.1 M HCL were added and the solution was vortexed again. Samples were then centrifuged (200 g) to separate the phases. The organic phase, containing the lipids, was dried under nitrogen gas, resuspended in 200 µl of chloroform/methanol (6:1, v/v) and streaked onto a silica gel plate. The plate was placed in hexane/ethyl ether/acetic acid (70:30:1, v/v). Once the solvent had migrated within 1 cm from the top of the plate, the plate was removed from the TLC tank and air dried. The origin, containing phospholipids, was collected and the lipids eluted using four 1 ml washes of chloroform/methanol/ conc. HCl (2:1:0.1, v/v). The lipids were dried under nitrogen gas and redissolved in 1 ml of 6 N HCl. The sample was acid hydrolyzed (110 °C, 56 h) to release inositol from inositol-containing phospholipids. The hydrolysate was dried under nitrogen gas and derivatized (as above) prior to GCMS analysis. Sample peaks were analyzed using selected-ion monitoring, using *m/z* 168.

Study Design

Brain and CSF levels of scyllo-cyclohexanehexol and myo-inositol following one month's ad libitum dosing with scyllo-cyclohexanehexol or myo- cyclohexanehexol: Mice received ad libitum dosing of scyllo-cyclohexanehexol or myo-cyclohexanehexol for 1 month, prior to obtaining CSF samples (n=5 animals treated with scyllo-cyclohexanehexol and 10 animals treated with myo-cyclohexanehexol) and brain samples (n=5 animals treated with scyllo-cyclohexanehexol and 15 animals treated with myo-cyclohexanehexol). Samples were also obtained from untreated animals (CSF n=10, brain n=17).

Incorporation of scyllo-cyclohexanehexol into phosphatidylinositol lipids within the brain: five TgCRND8 mice received ad libitum dosing for 1 month (the same animals that provided CSF and brain samples after ad libitum dosing; above). Brain tissue was then harvested and lipids examined.

RESULTS

Brain and CSF levels of scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol following one month's ad libitum dosing with scyllo-cyclohexanehexol or myo- cyclohexanehexol. Mice received ad libitum dosing (study drug in drinking water) of scyllo-cyclohexanehexol or myo-cyclohexanehexol for one month. Levels of scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol were then determined in CSF and brain (Figure 7). In untreated animals, scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol were quantifiable in both CSF and brain tissue. Myo-cyclohexanehexol was more abundant than scyllo-cyclohexanehexol in both cases (7-fold higher in brain, 3-fold higher in CSF). These observations are consistent with observations in humans (Michaelis, 1993). Animals that had received scyllo-cyclohexanehexol ad libitum for one month had

profoundly increased levels of scyllo-cyclohexanehexol in CSF (10-fold increase; $p<0.001$) and brain (7-fold increase; $p<0.001$). CSF levels of myo- cyclohexanehexol were not significantly different from untreated animals ($p=0.7$). Levels of myo-cyclohexanehexol in brain were significantly lower than observed in untreated animals ($p<0.001$), although the magnitude of this change was minor (30% decrease). In contrast to observations following administration of scyllo-cyclohexanehexol , animals that had received myo-cyclohexanehexol ad libitum for one month did not show any significant changes in the levels of myo-cyclohexanehexol in CSF ($p=0.35$). The level of myo-cyclohexanehexol in the brain was significantly increased ($p<0.001$) although the magnitude of this change was minor (20% increase). CSF levels of scyllo-cyclohexanehexol were not significantly different from untreated animals. Levels of scyllo-cyclohexanehexol in brain were 80% lower than observed in untreated animals ($p=0.008$). Myo-cyclohexanehexol therefore inhibits the distribution of scyllo-cyclohexanehexol into brain tissue.

Both scyllo-cyclohexanehexol and myo-cyclohexanehexol interact with amyloid-β in vitro, and can prevent amyloid- β -induced neurotoxicity. The most effective site of action for a drug that targets amyloid-β to treat Alzheimer's disease is the brain. Figure 7 shows that administration of scyllo-cyclohexanehexol provided major increases in levels of this drug in the brain and CSF, and therefore supports the further development of this agent. In contrast, administration of myo-cyclohexanehexol provides only a minor increase in brain levels of this molecule, and significantly decreases scyllo-cyclohexanehexol brain exposure. These observations suggest that scyllo-cyclohexanehexol holds significantly greater potential than myo-cyclohexanehexol as a centrally-acting pharmaceutical agent in mice.

Incorporation of scyllo-cyclohexanehexol into phosphatidylinositol lipids within the brain. Phosphatidylinositol lipids are essential components of signal transduction pathways. Phosphatidylinositol lipids were therefore isolated from the brains of mice that had received one month's ad libitum administration of scyllo-cyclohexanehexol to determine whether scyllo-cyclohexanehexol was incorporated (Figure 8). Phosphatidylinositol lipids from untreated mice contained significant amounts of chiro- and myo-cyclohexanehexol. However, no scyllo-cyclohexanehexol was detectable. The profile of phosphatidylinositol lipids from mice that had received ad libitum dosing with scyllo-cyclohexanehexol for one month was identical to untreated animals. No scyllo-cyclohexanehexol was incorporated into the lipids, despite the high levels of this molecule in the brain. Furthermore, the levels of chiro- and myo-cyclohexanehexol in the lipids were unaffected. These data suggest that the scyllo-cyclohexanehexol administration does not influence the constituents of phosphatidylinositol lipids, and thus signal transduction pathways should not be affected.

CONCLUSION

- In untreated animals, myo-cyclohexanehexol was more abundant than scyllo-cyclohexanehexol in brain and CSF.
- Ad libitum administration of scyllo-cyclohexanehexol provided major increases in levels of this drug in the brain and CSF. In contrast, administration of myo- cyclohexanehexol provided only a minor increase in brain levels of this molecule, and significantly decreased scyllo-cyclohexanehexol

brain exposure. Scyllo-cyclohexanehexol therefore holds significantly greater potential than myo-cyclohexanehexol as a centrally-acting pharmaceutical agent in mice.

- Scyllo-cyclohexanehexol was not incorporated into phosphatidylinositol lipids in the brain, and did not influence the incorporation of other inositols, suggesting that signal transduction pathways should be unaffected.

Example 3

Summary

Previously, prophylactic and therapeutic dosing of scyllo-cyclohexanehexol, was shown to be effective in limiting the Alzheimer's-like phenotype which develops in TgCRND8 mice. A dose of 3.3 mg/kg/day, administered by oral gavage twice daily, showed significant alleviation of cognitive dysfunction and reduction in plaque burden. In contrast, 1.0 mg/kg/day showed partial effectiveness, and the 0.3 mg/kg/day had no observed effect, compared to untreated animals. In this study higher dose levels of scyllo-cyclohexanehexol were administered to identify a maximally effective dose level of scyllo-cyclohexanehexol in 4 month TgCRND8 mice. The dose levels 3.3, 10 and 30 mg/kg/day all showed significant alleviation of cognitive dysfunction. Assessment of plaque burden is ongoing. This study suggests that 3.3 mg/kg/day may be a maximally effective dose level in limiting Alzheimer's-like pathology in TgCRND8 mice, aged 4 months.

Objectives

To determine the maximally effective dose level of scyllo-cyclohexanehexol in 4 month TgCRND8 mice.

Materials and Methods

Mice:

Description: TgCRND8 mice express a human amyloid precursor transgene (APP_{695}) bearing two missense mutations that are associated with AD in humans (KM670/671NL and V717F). At about three months of age, the TgCRND8 mice display progressive spatial learning deficits that are accompanied both by rising cerebral A β levels and by increasing numbers of cerebral extracellular amyloid plaques (Chishti MA, 2001, J. Biol. Chem. 276:21562-21570). By six months of age, the levels of Aβ and the morphology, density and distribution of the amyloid plaques in the brain of TgCRND8 mice are similar to those seen in the brains of humans with well-established AD. As in human patients with AD, the biochemical, behavioural and neuropathological features of the mouse model are accompanied by accelerated mortality.

Sample size:

Placebo	n = 9
3.3 mg/kg/day	n = 5
10 mg/kg/day	n = 8
30 mg/kg/day	n = 9

Age: 3 months old at commencement of dosing

Study Drugs:

Scyllo-cyclohexanehexol supplied by Hokko (Japan).

Placebo (sterile water)

Dosage and scheduling:

TgCRND8 mice were treated with scyllo-cyclohexanehexol by oral gavage from 3 to 4 months. Dose levels administered were 3.3, 10 and 30 mg/kg/day, or placebo, administered as two equal doses per day.

Animals were assessed at 4 months of age.

Methods

Behavioural tests: Morris Water Maze testing was performed as previously described (Janus C, et al., 2000, Nature 408:979-982). After non-spatial pre-training, mice underwent place discrimination training for 5 days with 4-trials per day. Data were subjected to a repeated measures analysis of variance (ANOVA) with treatment (untreated, scyllo-cyclohexanehexol) as the between subject factor.

Cerebral plaque burden. Brains were removed and one hemisphere was fixed in 4% paraformaldehyde and embedded in paraffin wax in the mid sagittal plane. To generate sets of systematic uniform random sections, 5 μm serial sections were collected across the entire hemisphere. Sets of sections at 50 μm intervals were used for analyses (10-14 sections/set). Plaques were identified after antigen retrieval with formic acid, and incubation with primary anti-A β antibody (Dako M-0872), followed by secondary antibody (Dako StreptABCcomplex/horseradish kit). End products were visualized with DAB and were counter-stained with luxol fast blue. A β plaque burden was assessed with Leco IA-3001 image analysis software interfaced with Leica microscope and Hitachi KP-M1U CCD video camera. Openlab imaging software (Improvision, Lexington, MA) was then used to convert micrographs to binary images for plaque number and plaque area determinations. Vascular A β burden was defined as A β plaques originating from or surrounding blood vessels and was analysed similarly.

Results

Morris Water Maze Test of Spatial Memory: TgCRND8 mice were treated with 3.3, 10 and 30 mg/kg/day scyllo-cyclohexanehexol or placebo from 3 to 4 months of age. At the end of the treatment period, the Morris Water Maze was used to evaluate cognitive function. In this assay animals are placed on consecutive days into a pool with a submerged platform. The total swim path length to find the hidden platform is evaluated. With incremental daily experience, the swim path length typically decreases.

After 5 days of assessment, swim path length was significantly shorter for animals that had received scyllo-cyclohexanehexol (all dose levels) compared to animals that had received placebo (Figure 9, p= 0.003, 0.008, 0.002 for 3.3, 10 and 30 mg/kg/day, respectively). Dose levels from 3.3-30 mg/kg/day showed equivalent effects in swim path length. Thus 3.3 mg/kg/day appeared to be a maximally efficacious dose level as assessed by this assay under the conditions tested (i.e. animals aged 4 months). This outcome is consistent with a study where 3.3 mg/kg/day showed cognitive benefit that was equivalent to *ad libitum* treated animals from a separate study.

Conclusion

Scyllo-cyclohexanehexol was effective at alleviating the cognitive dysfunction observed in TgCRND8 mice, aged 4 months. Dose levels of 3.3, 10 and 30 mg/kg/day scyllo-cyclohexanehexol, administered orally twice daily, showed similar efficacy. There was no suggestion of any difference in effect

between 3.3 mg/kg/day and the higher dose levels. Thus 3.3 mg/kg/day appears to be a maximally efficacious dose level as assessed by this assay under the conditions tested (i.e., animals aged 4 months).

Example 4

A unitary dosage form of a scyllo-cyclohexanhexol compound may be dissolution tested by placing it in a paddle-equipped USP-2 apparatus containing 900 ml of a test solution containing the compound at a temperature of 37 ° C, with the paddle stirring at 50 rpm. If the dosage form is a capsule, it is tested in the same manner except that the test solution may also contain 0.1 mg/mL of trypsin. Filtered aliquots (typically 2 or 10 mL) of the dissolution medium are taken at various times or pull points. An aliquot is filtered and assayed for cyclohexane polyalcohol compound content utilizing an HPLC assay or other suitable assay. The data is plotted as mgA cyclohexane polyalcohol compound (active cyclohexane polyalcohol compound) released (or % by weight cyclohexane polyalcohol compound base released) on the y-axis vs time on the x-axis. The time at which a selected amount (e.g. 80% by weight) of the cyclohexane polyalcohol compound dose is released is noted. Repeated separate dissolution tests should be conducted and the rates determined and averaged. The described method provides a clear test of the rate of drug release which is independent of the mechanism of cyclohexane polyalcohol compound release from the dosage form.

Example 5

Dose Studies

TgCRND8 Mice: Therapeutic Dosing

To determine if a scyllo-cyclohexanehexol compound could abrogate a well-established AD-like phenotype, treatment was delayed until 5 months of age, by which time animals typically have significant cognitive deficits, accompanied by profuse A β peptide and plaque burden. Animals were treated for 28 days with AZD-103 in drinking water (10 mg/ml, approximate dose = 900 mg/kg over 24 hours). Animals were evaluated at 6 months for cognitive function, amyloid accumulation, plaque burden and synaptic density.

- **Improvement of cognitive function:** The treatment resulted in significantly better behavioural performance (decreased swim path length in the Morris Water Maze), compared to untreated controls (Figure 10, p=0.01). Indeed swim path lengths for TgCRND8 mice treated with the compound for 28 days were indistinguishable from non-transgenic littermates (p=0.11).
- **Reduction in amyloid accumulation in the brain**: The therapeutic dosing regimen was associated with reduced levels of insoluble A β 40 and A β 42 in the brain (Table 9, $p<0.05$ each).
- **Reduction in plaque burden**: The therapeutic dosing regimen was associated with significantly reduced plaque burden (area and size, Table 9, $p<0.05$ each)
- **Increase in synaptic density:** The therapeutic dosing regimen was associated with increased synaptic density ($p<0.001$).

The observations made in a prophylactic dosing context have been extended to the therapeutic context. This is of great importance for a number of reasons. First, the alleviation of cognitive deficit, and the reductions of amyloid and plaque burden can be achieved at a time when these disease characteristics are already well advanced. Second, the therapeutic context is more relevant for the human disease where

patients will be treated once diagnosed. Third, reduction in amyloid accumulation and plaque burden represents a limitation of the underlying cumulative pathology of the disease. The compound is therefore acting as a disease modifying agent, rather than just influencing symptoms.

TgCRND8 Mice: Effective Dose Range

The highest possible dose level of scyllo-cyclohexanehexol compound was administered in a CRND8 mouse model. Once the broad range of clinically-relevant activities had been demonstrated and replicated, the effective dose range of the compound could then be explored. TgCRND8 mice were dosed for 28 days from 3 to 4 months of age, i.e. a time when the disease phenotype would be newly established. This study design was selected to enhance the efficiency of the study (dose earlier) and maximise the information obtained (dose at a time when changes are of sufficient magnitude to detect a treatment effect). Animals were administered total daily doses of 0.3, 1 or 3.3 mg/kg/day or vehicle, administered in 2 equal doses per day, by oral gavage. Cognitive function and plaque burden were assessed.

- **Improvement of cognitive function:** Animals were assessed using the Morris Water Maze at 4 months (Figure 11). The 3.3 mg/kg/day dose group showed a significantly shorter swim path length on day 5 of training, compared to untreated animals ($p=0.04$). This path length was similar to that observed in previous experiments in mice dosed with the compound in drinking water *ad libitum*. This suggests that the 3.3 mg/kg/day may be approaching a maximal effect under these experimental conditions as assessed by this endpoint. In contrast, the path length in the 0.3 mg/kg/day cohort was indistinguishable from untreated controls.
- **Reduction in plaque burden**: Animals were assessed for plaque burden (plaque count and brain plaque area: Figure 11). Plaque parameters in animals receiving 0.3 mg/kg/day were indistinguishable from untreated controls. In contrast, both parameters were significantly reduced by the treatment at 1 mg/kg/day (plaque count $p=0.02$, plaque area $p=0.011$) and 3.3 mg/kg/day (plaque count $p<0.0001$, plaque area $p<0.001$). 3.3 mg/kg/day provided the greatest reduction in plaque burden, which was significantly greater than that provided by 1 mg/kg/day ($p=0.03$ for both parameters). Thus a clear dose response was observed.

The 3.3 mg/kg/day dose has therefore demonstrated significant activity that is consistent between two independent endpoints: cognition and plaque burden. This low dose level may therefore be considered the lowest efficacious dose in an animal model of early disease.

Dose response was further examined in animals dosed from 5-6 months of age. Disease is more advanced at this later time point, so there may be greater clinical relevance. The dose levels investigated were 5, 10 and 30 mg/kg or vehicle, once daily. Accumulation of A β 42 was assessed.

- **Reduction in amyloid accumulation in the brain**: Levels of A β 42 in brain homogenates were assessed by ELISA. A dose response was suggested. Both 10 and 30 mg/kg/day of compound provided significant reductions in levels of soluble A β 42 in the brain, compared to vehicle (Figure 12, 10 mg/kg/day: $p=0.03$; 30 mg/kg/day: $p=0.02$), with 30 mg/kg/day apparently showing the greatest effect.

A dose response has therefore been defined and replicated across two independent investigations.

Example 6

Inositol is a simple polyol with eight naturally occurring stereoisomers. Myo–inositol, D-chiro– and epi– inositol have been examined as potential therapeutic agents for various diseases, with favorable results, but treatment with scyllo–inositol has not been previously investigated. *scyllo*–Inositol has been shown to inhibit cognitive deficits in TgCRND8 mice and significantly ameliorate disease pathology, suggesting it might be effective in treating Alzheimer's disease (AD). In this study, scyllo–inositol is shown to have a sustained ability to treat animals at advanced stages of AD-like pathology. Significant decreases in insoluble Aβ40, Aβ42, and plaque accumulation were observed in the brains of treated versus untreated TgCRND8 mice. The growth of plaques of all sizes was inhibited by scyllo–inositol administration. To demonstrate that the scyllo–inositol effects were within the CNS, gas chromatography/mass spectrometry was used to examine myo– and scyllo–inositol concentrations after oral administration. Further, how closely scyllo– and myo–inositol are inter-regulated in the CNS and whether scyllo–inositol, if elevated within the CNS, would incorporate into phosphatidylinositol lipids were examined. Cerebral spinal fluid levels of scyllo–inositol increased after scyllo–inositol treatment but not myo–inositol treatment. *scyllo*-Inositol treatment also caused increased levels of scyllo–inositol in the brain. *scyllo*–Inositol, even at elevated levels, does not incorporate into the phosphatidyl-inositol family of lipids. These combined results demonstrate that scyllo–inositol accumulates within the CNS up to tenfold endogenous levels and does not interfere with phosphatidylinositol lipid production.

One of the objectives of the study was to determine whether *scyllo*-inositol treatment would remain effective at amyloid and Aβ levels equivalent to end-stage sporadic Alzheimer's disease. The second aim was to determine whether inositol oral administration elevates *scyllo*-inositol concentrations in brain. *myo*-Inositol is critical for maintaining osmolarity and signal transduction pathways within the CNS and while the physiological concentrations of inositol in the brain and some mechanisms of its regulation are understood, this understanding is still very general [1]. The interconversion between *myo*- and *scyllo*-inositol within the brain has not been extensively studied, therefore this study sought to better understand how carefully this system is regulated. More specifically, whether *myo*- or *scyllo*-inositol treatment in mice would change the CNS concentrations of both polyols and whether altering the concentration of one could affect the other were examined. In addition whether *scyllo*-inositol, when CNS concentrations are increased, would incorporate into the phosphatidylinositol family of lipids, thereby altering signal transduction pathways was examined.

The following materials and methods were used in the study.

Materials and methods

Mice TgCRND8 mice were maintained on an outbred C3H/ C57Bl6 background [2]. These mice over express Swedish (KM670/671NL) and Indiana (V717F) APP mutations in cis on the APP695 transcript under control of the Syrian hamster prion gene promoter. One group of mice were treated with 10 mg/ml scyllo–inositol ad libitum through their drinking water for 2 months starting at 5 months of age, and the effects of treatment on Aβ and plaque levels were determined. A second group of mice were treated with either myo– or scyllo–inositol ad libitum, and changes in inositol levels were quantified. Each mouse typically consumed between 2.5–3 ml of the fluid per day, which is equivalent to a 25–30 mg dose of scyllo–

inositol per animal. All experiments were performed according to the Canadian Council on Animal Care guidelines.

Materials All reagents were purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA) or EMD (Merck, Darmstadt, Germany) unless otherwise noted. *scyllo*–Inositol was acquired from Transition Therapeutics (Toronto, Ontario, Canada).

Cerebral Aβ burden One brain hemisphere was fixed in 4% paraformaldehyde and embedded in paraffin wax. Sets of sections at 50-μm intervals were used for analysis (five sections per set). Plaques were identified using a primary Aβ-specific antibody 6F/3D (Dako, M-0872) and visualized using 3,3-diaminobenzidine (DAB). The Aβ plaque burden was assessed using an Openlab imaging software (Improvision). Micrographs were converted to binary images, and the percent brain area covered in plaques and the plaque size distribution was determined.

Plasma and cerebral Aβ content Hemi-brain samples were homogenized in a buffered sucrose solution, followed by either 0.4% diethylamine and 100-mM NaCl to examine soluble Aβ levels or cold formic acid to examine total Aβ. Samples were neutralized, diluted, and analyzed for Aβ40 and Aβ42 levels using a commercially available ELISA kit (Biosource International). The samples were analyzed in triplicate. A similar method was used for plasma.

Quantification of myo– and scyllo–inositol Scyllo– and myo–inositol concentrations in the brain, CSF, and plasma were quantified using gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). To increase the volatility and thermal stability of these compounds and to allow for peak separation, these samples were first derivatized. The derivatization protocol was adapted from Shetty et al. [3]. Briefly, one brain hemisphere was weighed and homogenized in 2×2 ml of methanol, and the resulting suspension was centrifuged for 5 min at 5,000×g. A volume of supernatant equivalent to 30 mg of brain tissue (based on the weight of the tissue before homogenization) was analyzed. Similarly, for plasma and CSF, either 100 μl of plasma or 5 μl of CSF were mixed with 1 ml of methanol; the solution was allowed to stand real-time for 5 min, the resulting suspension centrifuged for 5 min at 5000×g, and the supernatant removed. To all supernatants, the internal standard D-chiro–inositol (Wako, Osaka, Japan) was added at 50 ng/ml for the brain and plasma, and 1 ng/ ml for CSF. These samples were evaporated to dryness (Speedvac; 60°C); 100 μl of pyridine reagent (1 mg/ml 4-dimethylaminopyridine solution in pyridine) and 100 μl of acetic anhydride were added, and tubes were flushed with nitrogen and heated at 80°C for 30 min. After derivatization, the unreacted acetylating reagent was evaporated under a steady stream of nitrogen. The derivatized products were re-dissolved (4 ml; hexane-ethyl acetate (80:20, v/v)) and washed with 1 ml of 5% sodium carbonate. After vortexing (5 min) and centrifugation (3 min, 1000×g), the organic layer was evaporated (Speedvac; 40°C). The residue was reconstituted (100 μl; ethyl acetate), and 1 μL of this was injected into the GC/MS system. A similar procedure was followed using stock concentrations of scyllo– and myo–inositol, which were then used to generate standard concentration curves.

GC/MS was performed using a Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL with a quadrupole mass spectrometer and electron ionization. GC was performed using a 30 m× 0.25 mm×0.25 mm ZB 5 column (5% diphenyl/95% dimethylpolysiloxane, Phenomenex, Macclesfield, UK), using Helium as the carrier gas (1 ml/min). Samples were injected with the split set to 50 at 1 min and 0 at 5 min; the injector temperature

was set at 300°C and an at initial oven temperature of 80°C. After a hold of 1 min, the temperature of 45°C/min was increased to 187°C and held for 15 min. The temperature was then increased, 45°C/min to 295°C, and held for 1.5 min. The sample peaks were analyzed using selected-ion monitoring at m/z 168. The sample peak areas were compared to the standard concentration curves.

Lipid extraction and hydrolysis The method for lipid isolation and analysis was adapted from Kertsing et al. [4]. Briefly, one brain hemisphere was homogenized in 2 ml of dH_2O, and 500 µl was used for lipid isolation. The organic extraction of brain lipids was performed by the following procedure: 3.75 ml of chloroform/methanol/HCl (10:20:0.1, v/v) followed by 1.25 ml of chloroform, and 1.25 ml of 0.1 M HCL were added and the solution vortexed. The samples were then centrifuged (200×g) to separate the phases. The organic phase containing the lipids was dried under nitrogen gas and resuspended in 200 µl of chloroform/methanol (6:1, v/v) before streaking onto a silica gel 60 F254 plate (EM Industries, Merck, Darmstadt, Germany). The plate was placed in hexane/ethyl ether/ acetic acid (70:30:1, v/v). Once the solvent had migrated within 1 cm from the top of the plate, the plate was removed from the thin-layer chromatography tank and air-dried. The origin containing phosphatidylinositol lipids was collected, and the lipids eluted using four 1-ml washes of chloroform/methanol/concentrated HCl (2:1:0.1, v/v). The lipids were dried under nitrogen, redissolved in 1 ml of 6 NHCl, and the acid hydrolyzed (110°C, 56 h). The hydrolysate was dried under nitrogen and derivatized (as above) before GC/MS analysis. The sample peaks were analyzed using selected-ion monitoring, m/z 168.

Statistical analysis The statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences 11 for Mac OS X. Groups were compared using a one-way ANOVA. If a significant F score was observed ($P<0.05$), a Bonferroni post hoc test was used to compare the groups with the statistical significance set at $P<0.05$.

Results

Scyllo–inositol treatment reduces AD pathology

To determine the effects of scyllo–inositol treatment on the end stage of AD-like pathology, 5-month-old TgCRND8 mice were treated for 2 months with scyllo–inositol ad libitum. The end point of this study has Aβ and amyloid loads equivalent to the end-stage disease in humans with sporadic AD [5–7]. The outcome measures analyzed were the soluble and insoluble Aβ40 and Aβ42 in the brain and plasma, the percent brain area covered in plaques, and the plaque size distribution in treated animals compared to the untreated controls. *scyllo*–Inositol treatment resulted in a significant reduction in insoluble Aβ40 and Aβ42 levels in the brain when compared to the age-matched controls ($F_{1,14}=12.012$; $P<0.05$; Table 10). Both soluble Aβ40 and Aβ42 levels in the brain and in the plasma showed a non-significant decrease after treatment. The scyllo–inositol treatment also significantly reduced the percent brain area covered in plaques ($F_{1,14}=31.281$; $P=0.0001$; Figure 13a). To determine whether the decreased plaque load was the result of inhibition of new plaque formation and/or a decrease in established plaque growth, the distribution of plaque size as a result of treatment were analyzed. The findings indicate that scyllo–inositol treatment was effective at inhibiting the growth of plaques of all sizes (Figure 13b).

Quantification of inositol

To determine how oral administration of myo– and scyllo– inositol influences the concentration of the two substances in the CSF and in the brain, GC/MS was used to analyze changes in myo– and scyllo–inositol levels in the CSF and brain tissue. Both the sodium myo–inositol transporter 1(SMIT-1) and the hydrogen myo–inositol transporter are known to transport scyllo–inositol in vitro [15, 25]. SMIT-1 is known to be constitutively active, has an affinity for both myo– and scyllo–inositol and is expressed at the choroid plexus; therefore, scyllo–inositol oral administration would be expected to alter CNS inositol levels. *myo*–Inositol oral administration would also be expected to alter CNS inositol levels.

The elevation of CSF and brain inositol levels after myo– or scyllo–inositol treatment was examined. At least 5 µl of mouse CSF was routinely isolated from the fourth ventricle before death. The CSF and brain levels of myo– and scyllo–inositol in untreated animals were comparable to those reported previously in the literature (Figure 14). *myo*– Inositol concentration is reported between 2 and 15 mM in the brain and between 0.08 and 0.3 mM in the CSF [1], which is comparable to the 3 mM in the brain and 0.21 mM in the CSF that was observed. *scyllo*–Inositol concentration is between 8 and 20% of myo–inositol levels [8, 9], which correlates well with the results. Furthermore, the untreated non-Tg littermate myo– and scyllo–inositol concentrations were not different from the untreated TgCRND8 mice (P= 0.96), suggesting that disease pathology, such as cerebrovascular amyloid, does not alter inositol levels.

To compare the effects of inositol administration on myo–/scyllo–inositol equilibrium within the brain, the mice were administered with myo– or scyllo–inositol ad libitum in drinking water at a concentration of 10 mg/ml. myo– Inositol and scyllo–inositol treatment did not significantly alter CSF myo–inositol concentration in comparison to the untreated controls (P=0.35 and 0.7, respectively; Figure 14a). However, scyllo–inositol treatment caused a 16-fold increase in scyllo–inositol within the CSF ($F_{2,25}$=69.61; P< 0.001; Figure 13a). The increase in scyllo–inositol detected in CSF represents changes in the equilibrium between direct transport from the plasma and efflux from the brain tissue.

Whole brain homogenates were used to evaluate the inositol concentration in treated mice. The myo–inositol ad libitum treatment showed a 1.2–fold increase in brain myo– inositol levels over the untreated controls ($F_{2,22}$=36.01; P< 0.001) and a 5.4-fold decrease in scyllo–inositol levels ($F_{2,23}$=247.57; P=0.008; Fig. 14b). The concomitant decrease in scyllo–inositol after myo–inositol treatment may represent a shift in the inositol equilibrium towards degradation to stabilize brain homeostasis. The scyllo– inositol ad libitum treatment showed a 7.6-fold increase in scyllo–inositol over the control ($F_{2,23}$=247.6; P<0.001) and a 0.7-fold decrease in myo–inositol in the brain (P< 0.001; Figure 13b). These results suggest that sustained increases in inositol intake are reflected in a subsequent increase in the brain, with scyllo–inositol demonstrating the most significant change. The smaller changes in myo– inositol may reflect the tight control necessary to maintain osmolarity and signal transduction pathways within the CNS.

The ad libitum scyllo–inositol administration was compared to a once-daily 10–100 mg/kg/day treatment for 1 month to determine whether dosing once a day was sufficient to increase CNS scyllo–inositol levels. Approximately 8 h after the final treatment, the mice were killed for analyses of CSF inositol levels. The CSF analysis showed a non-significant dose-dependent increase in scyllo–inositol in comparison to the control mice (Figure 15). The scyllo–inositol levels after ad libitum scyllo–inositol treatment were significantly higher than those after any of the single dose regimes ($F_{4,17}$=30.1; P<0.001). These results

suggest that single-dose exposures of scyllo–inositol increase CSF levels but suggest that multiple dosing regimes may be advantageous for sustained high CNS scyllo–inositol concentrations.

myo–Inositol is an integral component of the phosphatidylinositol family of lipids as well as of signal transduction pathways. To rule out the incorporation of scyllo– inositol over myo–inositol into the phosphatidylinositol lipids, as a result of elevated scyllo–inositol brain concentrations, brain phospholipids were isolated to analyze head-group composition. *scyllo*–Inositol could not be detected in phosphatidylinositol lipids isolated from the brains of the control and scyllo–inositol-treated mice. *scyllo*–Inositol has an elution time of 18.2 min, and a point by point examination of the signal between 17 and 19 min failed to identify scyllo–inositol. Although minor concentrations of scyllo–inositol in the brain samples cannot be ruled out, the lower limit of detection is 0.25 ng/ml. These results suggest that scyllo–inositol does not substitute for myo–inositol when present at elevated concentrations within the CNS.

Discussion

The endogenous levels of scyllo–inositol within the brain have been reported for many species [8-11, 24]. Rat, rabbit, and bovine brain contains an epimerase that converts myo–inositol to scyllo–inositol [10, 12, 24]. Furthermore, myo–inositol administration in women demonstrated a 1% conversion to scyllo–inositol within the plasma [13], and the myo–inositol treatment in rats showed a 0.06% conversion to scyllo–inositol with a preferential 60% conversion to chiro–inositol [14]. scyllo–Inositol may enter the brain using SMIT-1, which is known to transport both myo– and scyllo–inositol with a preference for myo–inositol in vitro [15] and is expressed at the choroid plexus, a blood–CSF barrier [16]. This study confirms that myo– and scyllo–inositol cross from the periphery into the CNS.

It was previously shown that the treatment of TgCRND8 mice with scyllo–inositol ad libitum resulted in improvements in cognition and a decrease in toxic soluble Aβ species within the CNS. Dose-dependent effects on cognitive and pathological outcome measures were further shown. The current results after scyllo–inositol treatment shows a sustained inhibition of plaque formation and reduction in plaque burden in mice at the equivalent Aβ burden to humans at end-stage AD. In this study, changes in plaque size distribution between treated and untreated animals were examined alongside changes in the percent brain area covered in plaques to address the mechanism of scyllo–inositol interaction with and inhibition of plaque formation and expansion. This comparison demonstrated an important observation that scyllo–inositol was effectively and indiscriminately inhibiting the growth of plaques of all sizes. Thus, scyllo–inositol administration inhibits plaque growth by structurally interacting with both plaques and Aβ subunits. There are a number of hypotheses that can be proposed for scyllo–inositol inhibition of plaque growth. In vitro data showed the inhibition of Aβ42 fiber formation and stabilization of a small Aβ conformer that was non-toxic to nerve-growth factor-differentiated PC-12 cells [17]. In vivo data showed a decrease in soluble high molecular weight oligomers with a concomitant increase in Aβ monomers and trimers. Two mutually non-exclusive mechanisms are proposed: firstly, that scyllo–inositol can inhibit plaque growth by intercalating into the β-structure of growing aggregates and fibers, such that the growing face of the fiber is not conducive to further addition of Aβ peptides, or secondly, that scyllo–inositol may "cap-off" the growing edges of the Aβ aggregates to inhibit further assembly. Based on the additional observation that scyllo–inositol treatment results in a decrease in insoluble Aβ40 and Aβ42 without a concomitant increase in soluble Aβ levels or

plasma levels, a further consequence of scyllo–inositol treatment is the acceleration of degradation and clearance from the brain.

Based on the GC/MS findings, ad libitum, but not single-dose scyllo–inositol treatment, resulted in a significant elevation in brain scyllo–inositol levels. These findings suggest that scyllo–inositol shows high CNS bioavailability, an important concern in designing a treatment for AD. If it is assumed that an elevation in brain scyllo–inositol levels is necessary for the efficacy of scyllo–inositol as an AD treatment strategy in humans, then a multiple dosing regiment might be preferable to a single daily dose, as it will cause a more sustained elevation in brain scyllo–inositol levels. In support of this suggestion, the dose finding studies demonstrated that at equivalent doses, twice-daily oral gavage administration of scyllo–inositol was more effective than one daily dose at reversing cognitive deficits in the TgCRND8 mice. Myo–inositol was not shown to be effective for the treatment of TgCRND8 mice despite in vitro efficacy [17]. This may be due to the interconversion of myo– inositol into scyllo– and chiro–inositol in the plasma, and the low fold increase in brain myo–inositol levels, or may suggest a tighter regulation of myo–inositol within the CNS, as would be expected for a compound involved in osmolarity and signal transduction pathways. In contrast, scyllo–inositol is not known to participate in signaling pathways in the brain, and no evidence of adverse effects were seen in the mice.

Scyllo–inositol can be detected in the human brain in vivo using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy [9, 18] at levels similar to those reported for post-mortem tissue. Previous studies have suggested that scyllo–inositol is elevated in some brain tumors and disease states and was attributed to an astrogliotic response [9, 19, 20]. In contrast, high levels of scyllo–inositol were observed in a healthy subject with a normal neurological status [8]. No adverse side effects were observed in this individual despite a myo– to scyllo–inositol ratio of 5:1 rather than the more typical 12:1 ratio [8]. This study supports the suggestion that a sustained elevated scyllo–inositol concentration is not detrimental, as the treated animals showed no cognitive or pathological side effects.

An additional aim of this study was to determine whether an increase in brain scyllo–inositol would result in a preferential incorporation of scyllo– over myo–inositol into phosphatidylinositol lipids, and thereby predict secondary effects on signal transduction pathways. To date, only ciliate and barley seeds have been shown to incorporate scyllo–inositol into lipids, both as a result of elevated exposure and endogenous conditions; in contrast, studies in mammals have failed to detect endogenous scyllo–inositol incorporation into lipids [21-23]. This study confirms that scyllo–inositol is not incorporated into the phosphatidylinositol family of lipids after ad libitum treatment with scyllo–inositol. In conclusion, the results demonstrate that orally administered scyllo–inositol increases both CSF and brain scyllo–inositol levels that result in disease-modifying effects in a mouse model of AD.

Example 7

The ability of inositol isomers to cross the blood-brain barrier and subsequently increase the steady-state brain inositol levels was investigated.

Objectives:

1. To determine whether the concentration of inositol is altered in the brain after peripheral administration. The peripheral administration of inositol stereoisomers may result in an increased concentration of these compounds in the cerebral spinal fluid and the brain.
2. Determine whether this results in increased incorporation into phosphoinositides or the phosphatidylinositol family of lipids.

Methods: To test this hypothesis, gas chromatography/ mass spectrometry was used to measure inositol levels in the brain and the cerebral spinal fluid after oral dose administration. To increase the volatility and thermal stability of these compounds and to allow for proper peak separation the hydroxyl groups of inositol were derivatized with acetyl groups (adapted from Shetty HU et al, 1995, Anal Biochem 224:279-285). Improved quantification of inositol was found by monitoring mass ion 168. Inositol levels in phosphatidylinositol lipids and phosphoinositides were quantified by inositol isolation using thin layer chromatography and acid hydrolysis (Kersting et al, 2003, J Eukaryot Microbiol) followed by gas chromatography/mass spectrometry.

Results: The results are shown in Figures 14, and 16 to 20. Peripherally administered inositols showed a rapid increase in plasma inositol levels as monitored by radioactively labeled inositol compounds. Continuous administration of some inositols increased concentrations in both brain and CSF. The increase in inositol levels did not alter phosphoinositide levels nor incorporation of peripherally administered inositol into phosphatidylinositol family of lipids. Dose response increases were observed for the most effective inositol isomers.

Conclusions: These results show that peripheral administration dose dependently increases brain steady state inositol levels.

Example 8

A phase 1 single ascending dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetic profile of oral doses of AZD-103 in healthy male volunteers.

Objectives:

1. To assess the safety and tolerability of single ascending doses of AZD-103 when administered orally to healthy male volunteers.
2. To assess the pharmacokinetic (PK) profile of single ascending doses of AZD-103 when administered orally to healthy male volunteers.

Study Design:

AZD-103 (scyllo-inositol) was administered to six sequential cohorts of healthy male volunteers. Each cohort received a different dose level of AZD-103. Dose levels were escalated between cohorts, such that the first cohort received the lowest dose level, the middle cohorts received intermediate dose levels, and the final cohort received the highest proposed dose level. Dose escalation was dependent on a review of safety data from the previously dosed cohort.

Forty eight (48) healthy males were randomly assigned in a 3:1 fashion to receive either AZD-103 or placebo (36 subjects receive active drug and 12 subjects receive placebo). Six escalating doses of AZD-103 were evaluated in six different subject cohorts so that each subject received only one dose of study drug. Each cohort included 8 subjects, with 6 subjects randomized to AZD-103 and 2 subjects randomized

to placebo. Dosing started with the lowest dose and escalated to the highest dose. The starting dose is 500 mg followed by planned doses of 1000 mg, 2000 mg, 3500 mg, 5000 mg and 7000 mg.

Subjects received their single dose of study drug on the study day 1 (Day 1). Throughout the day on Day 1, subjects were monitored for safety and PK samples were drawn. On Day 2, subjects were monitored for safety and PK samples were drawn. Subjects were discharged on Day 3 after final safety monitoring and PK sampling was complete, approximately 48 hours after their single dose of study drug.

Upon completion of Cohort 1, a comprehensive safety review of subject safety data will be undertaken and dosing of Cohort 2 will only proceed upon a satisfactory joint safety review by the Principal Investigator and Sponsor. This procedure will also be followed before dosing of subsequent cohorts proceeds.

Study Population: 48 healthy male volunteers

Study Treatments: Subjects will receive either placebo or AZD-103 capsules

Safety Endpoints: Incidence of AEs and SAEs

- Laboratory safety tests (hematology, biochemistry, urinalysis)
- Vital signs
- ECG

PK Endpoints

- Plasma concentrations of AZD-103 (AUC, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, K_{el})

Results:

The mean peak exposure was 5.82 µg/mL in Cohort 1 (500 mg), 16.99 µg/mL in Cohort 2 (1000 mg), 33.11 µg/mL in Cohort 3 (2000 mg), 74.62 µg/mL in Cohort 4 (3500 mg), 109.5 µg/mL in Cohort 5 (5000 mg) and 154.56 µg/mL in Cohort 6 (7000mg). Looking at the individual profiles of subjects in the six Cohorts, it was observed that mean AZD-103 T_{max} (±SD) were 4.00 ± 1.55 h (500 mg), 3.25 ± 1.47 h (1000 mg), 2.75 ± 0.61 h (2000 mg), 2.75 ± 0,61 h (3500 mg), 2.42 ± 0.66 h (5000 mg) and 2.42 ± 0.67 h (7000 mg) following oral administration.

AZD-103 elimination appears bi-phasic with a mean terminal elimination half-life, evaluated in Cohort 6 (7000 mg), of 18.37 hours.

The mean area under the curve from time zero to the last predicted concentration was 29.86 µg·h/mL in Cohort 1 (500 mg), 111.8 µg·h/mL in Cohort 2 (1000 mg), 194.21 µg·h/mL in Cohort 3 (2000 mg), 440.63 µg·h/mL in Cohort 4 (3500 mg), 490.84 µg·h/mL in Cohort 5 (5000 mg) and 859.88 µg·h/mL in Cohort 6 (7000 mg).

For Cohort 6 (7000 mg), the mean area under the curve from time zero to infinity was 885.35 µg·h/mL, the mean apparent volume of distribution was 213.98 L and the mean total body clearance was 8.08 L/h.

Dose-proportionality was evaluated by normalizing the pharmacokinetic parameter (C_{max} and AUC_{0-t}) by the dose. Mean dose normalized C_{max} values were 0.01, 0.02, 0.02, 0.02, 0.02 and 0.02 (µg/mL)/mg for the 500 mg, 1000, 2000, 3500, 5000 and 7000 mg doses, respectively. Mean dose normalized AUC_{0-t} values were 0.06, 0.112, 0.1, 0.13, 0.10 and 0.12 (µg/mL)/mg for the 500 mg, 1000,

2000, 3500, 5000 and 7000 mg doses, respectively. These findings are consistent with dose-proportionality of AZD-103 in the 1000 to 7000 mg oral dose range.

As shown in Table 11, the PK parameters appear to increase proportionally with increasing dose up to and including 3500 mg. The increase in C_{max} and AUC is less than proportional at the 5000 mg dosage; this suggests saturation in the absorption process. The mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranges from 13 24 hrs; however, the plasma concentration vs. time profiles (Figures 21 and 22) suggest that approximately 80-85% of the AUC is accounted for in the first 12 hrs.

Having illustrated and described the principles of the invention in specific preferred embodiments, it should be appreciated to those skilled in the art that the invention can be modified in arrangement and detail without departure from such principles. We claim all modifications coming within the scope of the following claims.

All publications, patents and patent applications referred to herein are incorporated by reference in their entirety to the same extent as if each individual publication, patent or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference in its entirety.

Table 1

Preclinical pharmacokinetic studies

Species	n=	Treatment duration	Total daily dose (mg/kg/day)	Doses administered (mg/kg)	PK timings
Rat	36	28 days	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	Days 1, 28
Dog	18	14 days	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	Days 1, 14
Dog	5	Single dose	20, 80, 240; po 80, 240; iv	20, 80, 240; po 80, 240; iv	Single dose

Table 2

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) of single oral doses of AZD103 in rats

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	13.2 ± 2.0	45.3 ± 7.1	130.8 ± 54.8
t_{max} (h)	1.0	1.5 ± 0.5	2.2 ± 1.5
AUC_{0-t} (μg h^{-1} mL^{-1})*	39.7 ± 11.3	162.8 ± 29.0	537.4 ± 153.8
$AUC_{0-\infty}$ (μg h^{-1} mL^{-1})*	41.9 ± 11.9	169.1 ± 31.8	551.6 ± 154.4
k_{el} (h^{-1})	0.27 ± 0.07	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.03
$t_{½}$ (h)*	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.2	2.1 ± 0.2
Cl/F (mL h^{-1})	767.6 ± 220.5	608.5 ± 109.0	572.9 ± 127.0
Vd_{SS} (mL)	2,821 ± 774.3	2,134 ± 169.6	2,239 ± 719.7
MRT (h)	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.7

*$P < 0.05$ (Analysis of Variance)

Table 3

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) of single oral doses of AZD103 in dogs

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	10.0 ± 2.5	47.4 ± 12.7	124.0 ± 22.7
t_{max} (h)*	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})*	22.6 ± 4.5	113.7 ± 22.9	450.1 ± 118.0
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})*	23.8 ± 4.5	115.8 ± 22.8	455.1 ± 121.3
k_{el} (h^{-1})	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.04	0.4 ± 0.05
$t_{½}$ (h)	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.2
Cl/F (mL kg^{-1} h^{-1})*	182.5 ± 54.8	124.3 ± 36.7	93.7 ± 26.7
Vd_{SS} (mL kg^{-1})*	632.5 ± 237.1	365.9 ± 121.9	307.4 ± 74.4
MRT (h)	3.5 ± 0.8	2.9 ± 0.3	3.3 ± 0.3

*$P < 0.05$ (Analysis of Variance)

Table 4

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) of single oral and intravenous doses of AZD103 in dogs

	Oral			Intravenous	
	20 mg/kg	**80 mg/kg**	**240 mg/kg**	**80 mg/kg**	**240 mg/kg**
N	5	5	4	4	4
C_{max} (μg mL^{-1})	5.9 ±3.1	69.0 ±23.5	89.5 ±27.8	ND	ND
Cp_0* (μg mL^{-1})	ND	ND		87.2 ±13.2	127.9 ± 19.1
t_{max} (h)	1.5 ±0.6	2.0 ±1.2	2.0 ±1.4	ND	ND
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})	42.1 ±8.4	243 ±54	477 ±94	167 ±7	244 ± 24
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})	51.7 ±15.7	246 ±53	489 ±99	173 ±9	248 ± 25
k_{el} (h^{-1})	0.2 ±0.2	0.4 ±0.1	0.4 ±0.1	0.21 ±0.02	0.30 ± 0.02
$t_{½}$ (h)	5.0 ±3.9	2.0 ±0.3	2.0 ±0.4	3.3 ±0.3	2.3 ± 0.2
Cl/F (mL h^{-1})	418 ±137	338 ±76	507 ±108	464 ±24	975 ± 96
Vd_{SS} (mL)	3,765 ±1246	1,419 ±603	2,638 ±639	2,105 ±462.5	3,222 ± 482.0
MRT (h)	10.1 ±5.9	4.1 ±0.8	5.2 ±0.2	4.6 ±1.2	3.3 ± 0.5

ND: not determined

Table 5

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) of AZD103 after 28 days dosing, twice daily, in rats

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	28.5 ± 4.9	59.4 ± 8.4	170.8 ± 79.9
t_{max} (h)	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h^{-1} mL^{-1})*	161.0 ± 57.7	271.1 ± 70.7	573.0 ± 127.7
$AUC_{0-\infty}$ (μg h^{-1} mL^{-1})*	194.8 ± 71.7	297.8 ± 82.2	614.7 ± 128.8
k_{el} (h^{-1})*	0.16 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.02
$t_{½}$ (h)*	4.4 ± 0.6	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.3
Cl/F (mL h^{-1})*	174.2 ± 66.6	357.0 ± 93.3	504.4 ± 94.8
Vd_{SS} (mL)*	1,135 ± 384.4	1,728 ± 430.9	2,344 ± 779.7
MRT (h)*	6.7 ± 0.6	4.9 ± 0.8	4.6 ± 0.8

*$P < 0.05$ (Analysis of Variance)

Table 6

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) of AZD103 after 14 days dosing, twice daily, in dogs

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	16.4 ± 4.5	59.4 ± 13.0	121.3 ± 26.7
t_{max} (h)*	1.7 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})*	75.2 ± 9.4	231.8 ± 50.2	522.7 ± 122.6
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})*	95.16 ± 18.6	262.3 ± 52.4	557.4 ± 133.1
k_{el} (h^{-1})	0.2 ± 0.08	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.04
$t_{½}$ (h)	4.7 ± 2.0	3.8 ± 1.2	2.9 ± 0.6
Cl/F (mL kg^{-1} h^{-1})*	41.9 ± 9.4	51.6 ± 14.7	72.1 ± 19.1
Vd_{SS} (mL kg^{-1})	301.7 ± 41.9	272.6 ± 121.7	332.1 ± 88.1
MRT (h)*	7.4 ± 1.5	5.3 ± 1.2	4.6 ± 0.4

*$P < 0.05$ (Analysis of Variance)

Table 7

Mean pharmacokinetic parameters (± SD) in plasma and CSF following of single oral doses of AZD103 in dogs

	20 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
PLASMA LEVELS			
N	4	4	3
C_{max} (μg mL^{-1})	6.1 ± 3.6	68.8 ± 27.2	101.4 ± 17.8
t_{max} (h)	2.8 ± 2.2	2.3 ± 1.3	2.3 ± 1.5
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})	42.6 ± 9.6	249.8 ± 59.3	514.5 ± 0.3
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})	52.7 ± 17.9	254.7 ± 58.6	527.8 ± 74.6
CSF			
n	4	4	3
C_{max} (μg mL^{-1})	2.3 ± 1.4	18.7 ± 1.0	67.4 ± 28.6
t_{max} (h)	4.0 ± 1.7	2.8 ± 1.5	3.0 ± 1.7
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})	20.6 ± 6.6	98.0 ± 13.2	384.4 ± 203.5
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})	38.0 ± 22.8	103.3 ± 13.1	400.8 ± 203.6

Plasma and CSF mean values are obtained using data from exactly the same animals. For this reason there are small differences between the plasma statistics listed here, and the statistics listed in Table 5, which were based on all animals receiving oral administration.

Table 9

AZD-103 reduces Aβ and plaque accumulation when dosed therapeutically (5 - 6 months age).

	Aβ40 (ng/gm wet brain ± sem)		Aβ40 (ng/gm wet brain ± sem)		Total Plaque Area (μm^2)	Mean Plaque Size (μm^2)
	Soluble	Insoluble	Soluble	Insoluble		
Control	204±4	4965±457	426±14	14503±1071	486002±16156	401±14
AZD-103	178±11	3527±241*	374±23	11115±647*	420027±14986*	336±6*

ANOVA with Fisher's PLSD, * $p<0.05$

Table 10

Scyllo–inositol treatment decreases Aβ40 and Aβ42 levels

	Brain Aβ40 (ng/gm wet brain ± SEM)		Brain Aβ42 (ng/gm wet brain ± SEM)		Plasma Aβ levels (pg/ml)	
	Soluble	Insoluble	Soluble	Insoluble	Aβ40	Aβ42
2 month treatment						
Control	487±14	6924±287	764±51	25827±1238	5212±219	3455±331
scyllo-Inositol	395±60	5703±612*	688±28	20818±1404*	4507±207	3035±236

ANOVA with Fisher's PLSD, * $p < 0.05$.

Table 11

Mean (±SD) Pharmacokinetic Parameter Estimatin of ELND005 in Healthy Adult Men after Single Oral Dosages

Dose mg	Parameters						
	Cmax µmL	Tmax h	AUC_{0-t} µ·h/mL	AUC_{0-INF} µ·h/mL	$T_{½}$ h	CL/F L/h	MRT h
500	5.825± 1.83	4.00± 1.55	29.86± 7.11	42.51± 22.13	13.33± 16.72	13.67± 5.49	19.09± 21.81
1000	16.995± 5.295	3.25± 1.47	111.37± 38.64	129.50± 44.37	22.48± 5.75	8.51± 2.78	19.71± 3.17
2000	33.11± 7.573	2.75± 0.61	194.05± 36.08	214.97± 41.88	23.88± 7.24	9.59± 1.80	16.30± 3.99
3500[a]	74.63± 9.24	2.75± 0.61	440.63± 71.43	467.12± 77.69	20.30± 3.09	7.71± 1.59	10.98± 1.43
5000[a]	109.50± 26.94	2.42± 0.67	490.65± 73.19	506.75± 71.95	16.91± 7.10	10.04± 1.49	8.23± 2.0
7000	154.557± 20.411	2.42±. 067	859.88± 148.25	885.35± 150.68	18.38± 4.64	8.08± 1.22	

Citations for Publications Referred to in Example 6

1. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002) Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. J Neurosci 82:736-754

2. Chishti MA, Yang D, Janus C et al (2001) Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. J Biol Chem 276:21562-21570

3. Shetty HU, Holloway HW, Rapoport SI (1995) Capillary gas chromatography combined with ion trap detection for quantitative profiling of polyols in cerebrospinal fluid and plasma. Anal Biochem 224:279-285

4. Kersting MC, Boyette M, Massey JH, Ryals PE (1993) Identification of the inositol isomers present in Tetrahymena. J Eukaryot Microbiol 50:164-168

5. Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (1999) The levels of soluble versus insoluble brain Aβ distinquish Alzheimer's disease from normal and pathological aging. Exp. Neurol. 158, 328-337

6. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R et al (2000) Correlation between elevated levels of amyloid β-peptide in the brain and cognitive decline. JAMA 283, 1571-1577

7. Li R, Lindholm K, Yang L-B et al (2004) Amyloid β peptide load is correlated with increased β-secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 3632-3637

8. Seaquist ER, Gruetter R (1998) Identification of a high concentration of scyllo-inositol in the brain of a healthy human subject using 1H- and 13C-NMR. MRM 39:313-316

9. Michaelis T, Helms G, Merboldt K-D, Hanicke W, Bruhn H, Frahm J (1993) Identification of scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo. NMR Biomed 6:105-109

10. Sherman WR, Stewart MA, Simpson PC, Goodwin SL (1968) The identification of myo-inososе-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. Biochemistry 7:819-824

11. Spector R (1978) The transport and metabolism of scyllo-inositol in the CNS. J Neurochem 31:1113-1115

12. Hipps PP, Holland WH, Sherman WR (1977) Interconversion of myo- and scyllo-inositol with simultaneous formation of neo-inositol by an $NADP^+$ dependent epimerase from bovine brain. Biochem Biophys Res Commun 77:340-346

13. Groenen PMW, Merkus HMWM, Sweep FCGJ, Wevers RA, Janssen FSM, Steegers-Theunissen RPM (2003) Kinetics of myo-inositol loading in women of reproductive age. Ann Clin Biochem 40:79-85

14. Pak Y, Huang LC, Lilley KJ, Larner J (1992) In vivo conversion of [3H]myoinositol to [3H]chiroinositol in rat tissues. J Biol Chem 267:16904-16910

15. Hager K, Hazama A, Kwon HM, Loo DD, Handler JS, Wright EM (1995) Kinetics and specificity of the renal Na^+/myo-inositol cotransporter expressed in Xenopus oocytes. J Membr Biol 143:103-113

16. Inoue K, Shimada S, Minami Y, Morimura H, Miyai A, Yamauchi A, Tohyama M (1996) Cellular localization of Na+/MYO-inositol co-transporter mRNA in the rat brain. NeuroReport 7:1195-1198

17. McLaurin J, Goloumb R, Jurewicz A, Antel JP, Fraser PE (2000) Inositol stereoisomers stabilize an oligomeric aggregate of Alzheimer amyloid beta peptide and inhibit abeta -induced toxicity. J Biol Chem 275:18495-18502

18. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW (2005) Scyllo-inositol in normal aging human brain: 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. NMR Biomed 18:51-55

19. Frahm J, Bruhn H, Hanicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E (1991) Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. J Comput Assist Tomogr 15:915-922

20. Meyerhoff D, Fein G, Weiner M (1996) Elevated scyllo-inositol in adult human brain. In: Proc ISMRM, 4th Scientific Meeting, New York, pp 954.

21. Ryals PE, Kersting MC (1999) Sodium-dependent uptake of [3H]scyllo-inositol by Tetrahymena: Incorporation into phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-linked glycans, and polyphosphoinositols. Arch Biochem Biophys 366:261-266

22. Murthy PPN, Pliska-Matyshak G, Keranen LM, Lam P, Mueller HH, Bhuvarahamurthy N (1992) Evidence of two isomers of phosphatidylinositol in plant tissue. Plant Physiol 98:1498-1501

23. Kinnard RL, Narasimhan B, Pliska-Matyshak G, Murthy PPN (1995) Characterization of scyllo-inositol-containing phosphatidylinositol in plant cells. Biochem Biophys Res Comm 210:549-555

24. Sherman WR, Stewart MA, Kurien MM, Goodwin SL (1968) The measurement of myo-inositol, myo-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. Biochim Biophys Acta 158:197-205

25. Uldry M, Ibberson M, Horisberger J-D, Chatton J-Y, Riederer BM, Thorens B (2001) Identification of a mammalian H-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. EMBO J 20:4467-4477

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A dosage form comprising an amount of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide a therapeutically effective concentration of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid or to provide at least one therapeutic effect in the prevention, treatment, or control of symptoms of a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.
2. A dosage form according to claim 1 that maintains the compound within a therapeutically effective concentration in plasma.
3. A dosage form according to claim 2 wherein the plasma concentration of the compound is at least about 0.05 μM.
4. A dosage form according to any preceding claim wherein the plasma concentration of the compound is at least about 1 to 50μM, 1 to 20μM, 1 to 10μM, 1 to 6 μM or 1 to 5μM.
5. A dosage form according to claim 1 that maintains the compound within a therapeutically effective concentration in the cerebral spinal fluid (CSF).
6. A dosage form according to claim 5 wherein the CSF concentration of the compound is at least about 0.05μM.
7. A dosage form according to claim 6 wherein the CSF concentration of the compound is at least about 1 to 50μM, 1 to 20μM, 1 to 10μM, 1 to 6 μM or 1 to 5μM.
8. A dosage form according to any preceding claim for once or twice a day administration comprising a dose of compound that provides an extent of absorption, as defined by an area under the curve (AUC) equivalent to those produced by three or more a day dosage forms of the compound.
9. A dosage form according to any preceding claim comprising a dose of compound that provides a minimum concentration of the compound, C_{min}, that is not statistically significantly different from that obtained with a dosage form administered more than twice a day over a dosing period.
10. A dosage form according to any preceding claim comprising a dose of compound that provides a $T_{1/2}$ of 1 to 35 hours.
11. A dosage form according to any preceding claim for twice daily administration that has a bioavailability, as measured by AUC, of at least 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, or 90% of the bioavailability of a single daily dosage form.
12. A dosage form according to any preceding claim wherein the cyclohexane polyalcohol compound is in a dose that provides a stoichiometric relationship of cyclohexane polyalcohol to amyloid peptide of about 40:1, 35:1. 30:1, 25:1, 20:1 or 15:1, preferably 25:1.
13. A dosage form comprising an amount of a cyclohexane polyalcohol compound suitable for administration to a subject to provide a therapeutically effective concentration of the compound in plasma, brain and/or cerebral spinal fluid and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient, wherein when the formulation is administered in a dose of 500, 1000, 2000, 3500, 5000 or 7000 mg of said cyclohexane polyalcohol, a mean plasma concentration profile is achieved having a mean $AUC_{0\text{-}INF}$

in μh/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and having a mean C_{max} in μmL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%.

14. A dosage form according to claim 1 suitable for administration once a day or twice a day.

15. A dosage form according to any preceding claim which is suitable for oral administration.

16. A dosage form according to any preceding claim which is a sustained release dosage form.

17. A dosage form according to any preceding claim suitable for oral administration once a day or twice a day wherein the compound is present in an amount sufficient so that the formulation exhibits a favourable or improved *in vitro* dissolution profile.

18. A dosage form according to any preceding claim suitable for once a day administration.

19. A dosage form according to any preceding claim which provides a zero-order or near zero-order release profile.

20. A dosage form according to any preceding claim suitable for twice a day administration.

21. A dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound comprising a first dose for administration at a first time point and a second dose for administration at a second time point over a dosing period, wherein the dosage form comprises an amount of compound sufficient to provide a beneficial pharmacokinetic profile and the concentration or peak concentration of compound in plasma, brain or CSF does not significantly vary during the dosing period.

22. A dosage form comprising a cyclohexane polyalcohol compound comprising a first dose for administration to a subject at a first time point and a second dose for administration to the subject at a second time point over a dosing period, wherein the dosage form comprises an amount of compound sufficient to provide a C_{min} in plasma, brain or CSF after the second time point greater than the C_{min} after the first time point.

23. A dosage form according to any preceding claim wherein the cyclohexane polyalcohol compound is a scyllo-cyclohexanehexol compound.

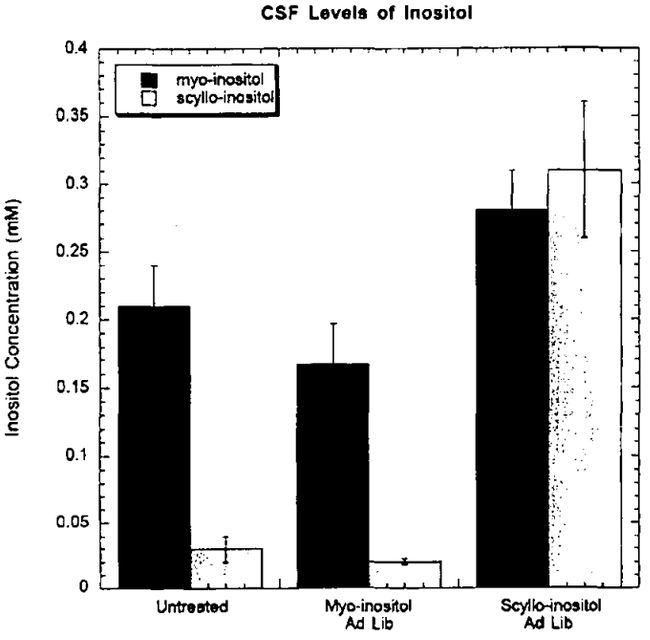
24. A dosage form according to any preceding claim wherein the cyclohexane polyalcohol compound is an epi-cyclohexanehexol compound.

25. A method for treating Alzheimer's disease comprising administering a dosage form of any preceding claim to a patient in need thereof.

26. A method of preparing a stable dosage form of claim 1 comprising mixing an amount of a cyclohexane polyalcohol compound with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent, the mixture being adapted to provide said mean plasma concentration profile.

27. Use of at least one cyclohexane polyalcohol compound for the preparation of a medicament to provide, when the medicament is administered in a dose of 500, 1000, 2000, 3500, 5000 or 7000 mg of said cyclohexane polyalcohol, a mean plasma concentration profile having a mean $AUC_{0\text{-}INF}$ in μh/mL of, respectively, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% or 885±20%, and having a mean C_{max} in μmL of, respectively, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% or 155±20%, thereby preventing and/or treating a disorder in protein folding and/or aggregation, and/or amyloid formation, deposition, accumulation, or persistence.

Figure 7


CSF Levels of Inositol
myo-inositol
scyllo-inositol
Inositol Concentration (mM)
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
Untreated
Myo-inositol Ad Lib
Scyllo-inositol Ad Lib

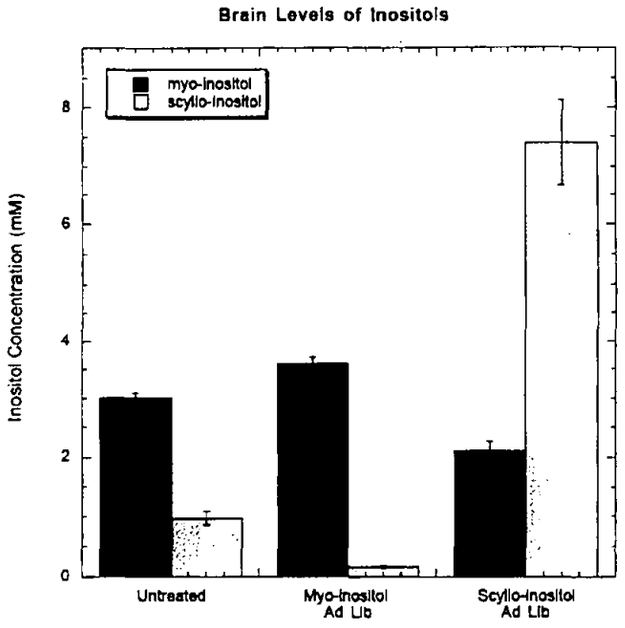

Brain Levels of Inositols
myo-inositol
scyllo-inositol
Inositol Concentration (mM)
8
6
4
2
0
Untreated
Myo-inositol Ad Lib
Scyllo-inositol Ad Lib

Figure 8

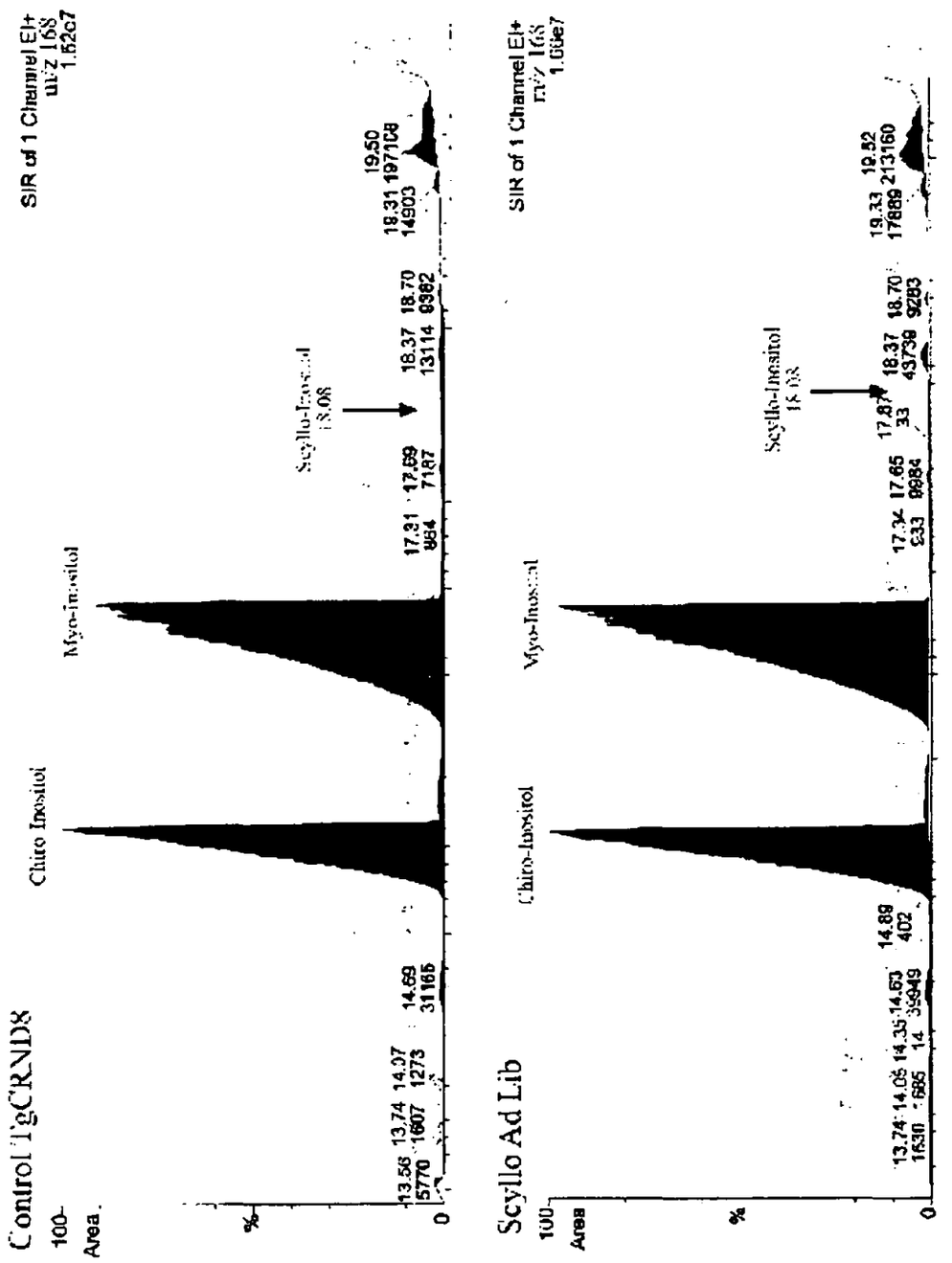

Control IgCRND8
Area
100
%
0
Chiro Inositol
Myo-Inositol
Scyllo-Inositol
18.08
SIR of 1 Channel ES+
m/z 168
1.62e7
13.56 5770
13.74 1607
14.07 1273
14.69 31165
17.31 954
17.69 7187
18.37 13114
18.70 9362
18.31 14903
19.50 197108
Scyllo Ad Lib
Area
100
%
0
Chiro-Inositol
Myo-Inositol
Scyllo-Inositol
18.08
SIR of 1 Channel ES+
m/z 168
1.08e7
13.74 1630
14.05 686
14.35 14
14.63 35949
14.89 402
17.34 633
17.65 9884
17.87 33
18.37 43738
18.70 9283
19.33 17689
19.52 213160

Figure 9

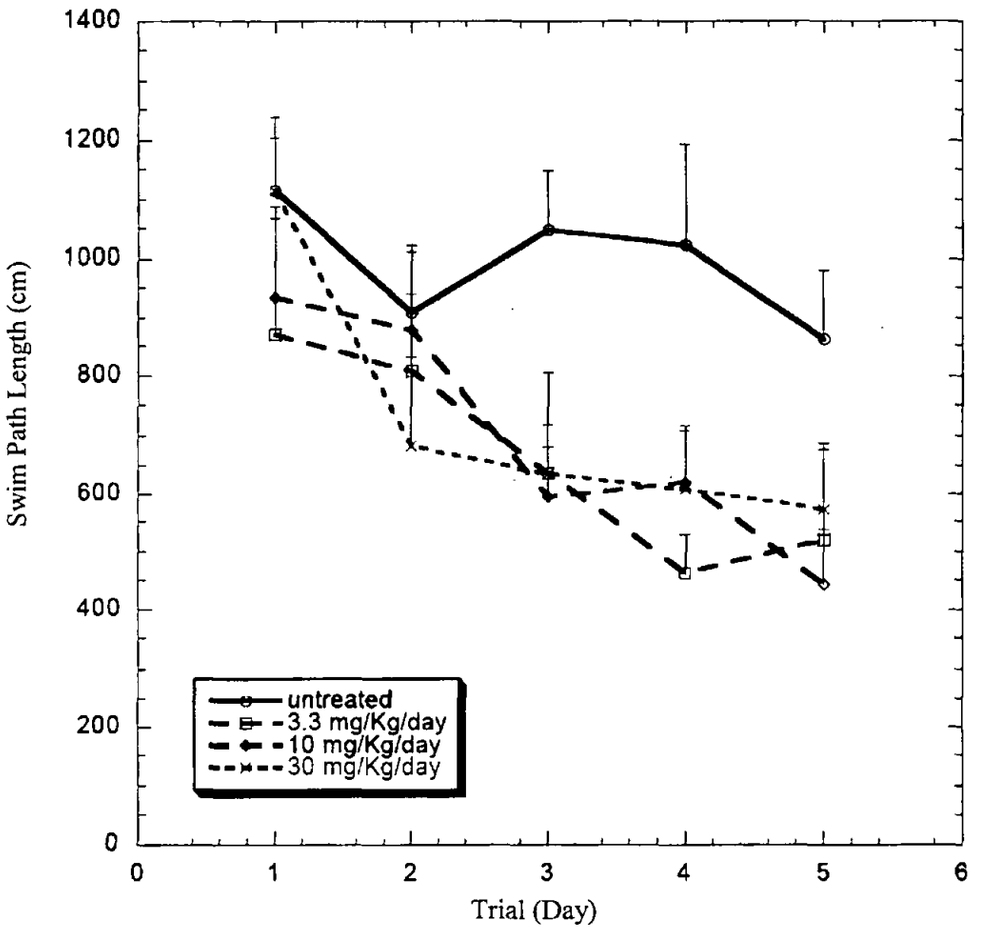

Swim Path Length (cm)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5
6
Trial (Day)
untreated
3.3 mg/Kg/day
10 mg/Kg/day
30 mg/Kg/day

Figure 10

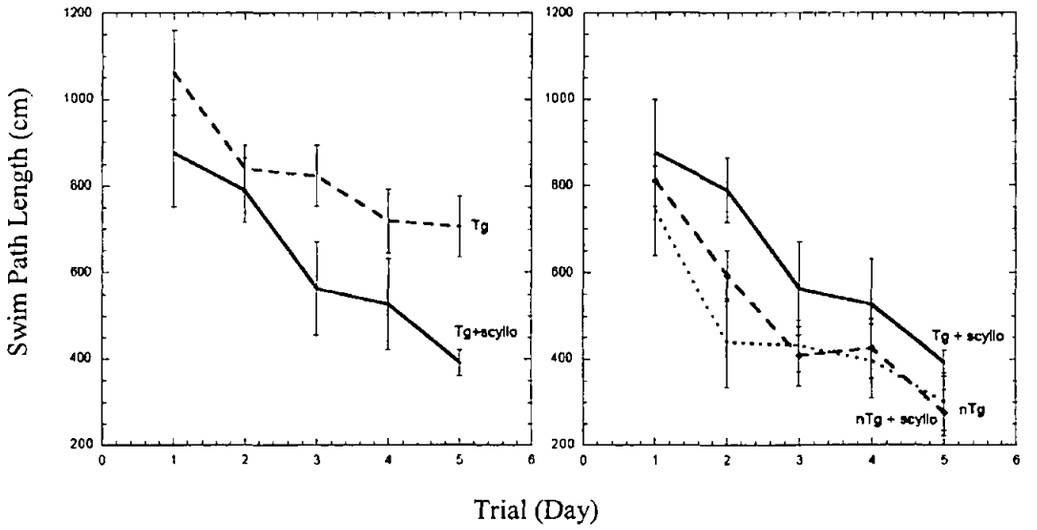
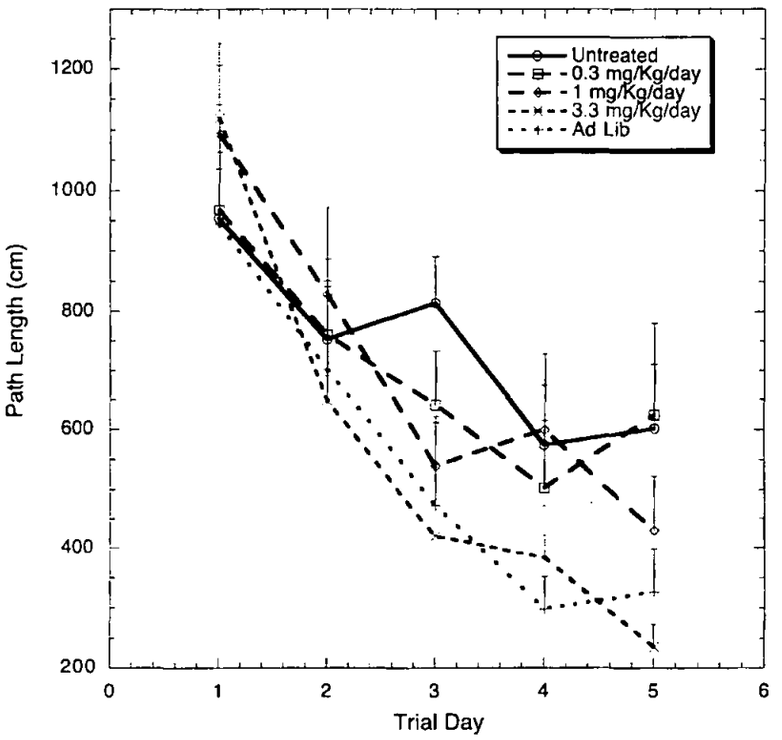
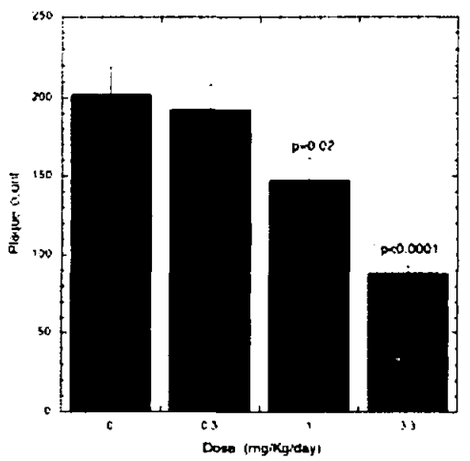

Swim Path Length (cm)
1200
1000
800
600
400
200
0
1
2
3
4
5
6
Tg
Tg+scyllo
Tg + scyllo
nTg
nTg + scyllo
Trial (Day)

Figure 11


Untreated
0.3 mg/Kg/day
1 mg/Kg/day
3.3 mg/Kg/day
Ad Lib
Path Length (cm)
Trial Day
1200
1000
800
600
400
200
0
1
2
3
4
5
6


p=0.02
p<0.0001
Dose (mg/Kg/day)

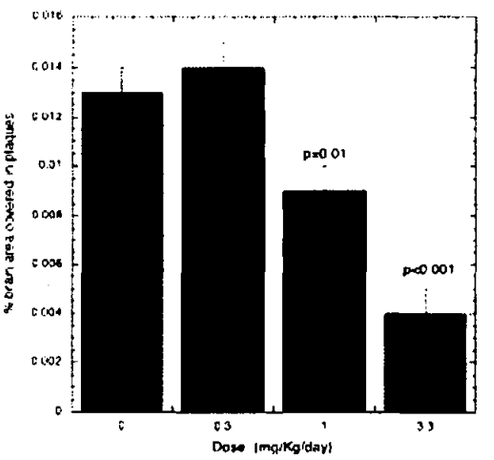

p=0.01
p<0.001
Dose (mg/Kg/day)

Figure 12

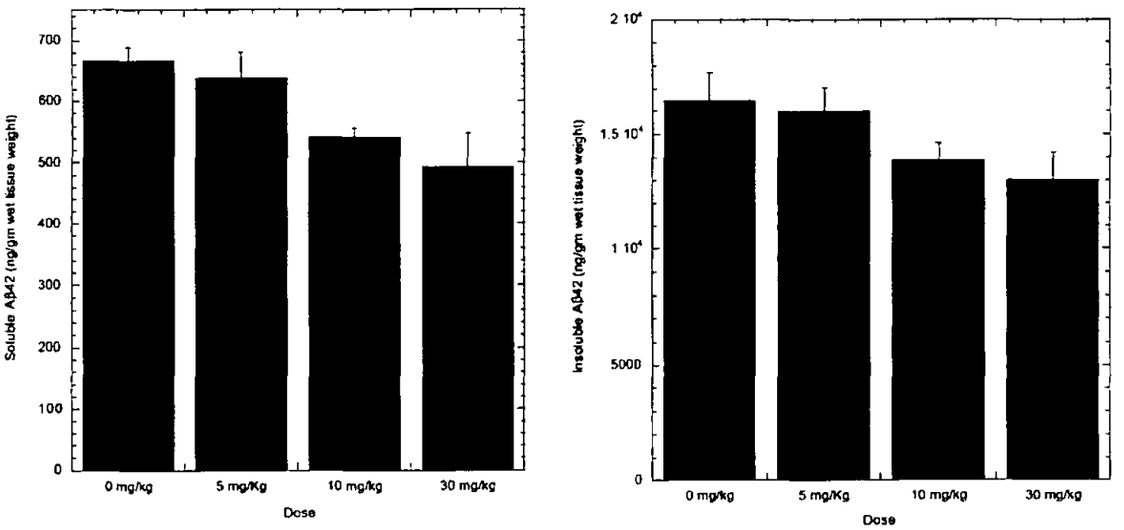

Soluble Aβ42 (ng/gm wet tissue weight)
700
600
500
400
300
200
100
0
0 mg/kg
5 mg/Kg
10 mg/kg
30 mg/kg
Dose
Insoluble Aβ42 (ng/gm wet tissue weight)
2 10⁴
1.5 10⁴
1 10⁴
5000
0
0 mg/kg
5 mg/Kg
10 mg/kg
30 mg/kg
Dose

Figure 13

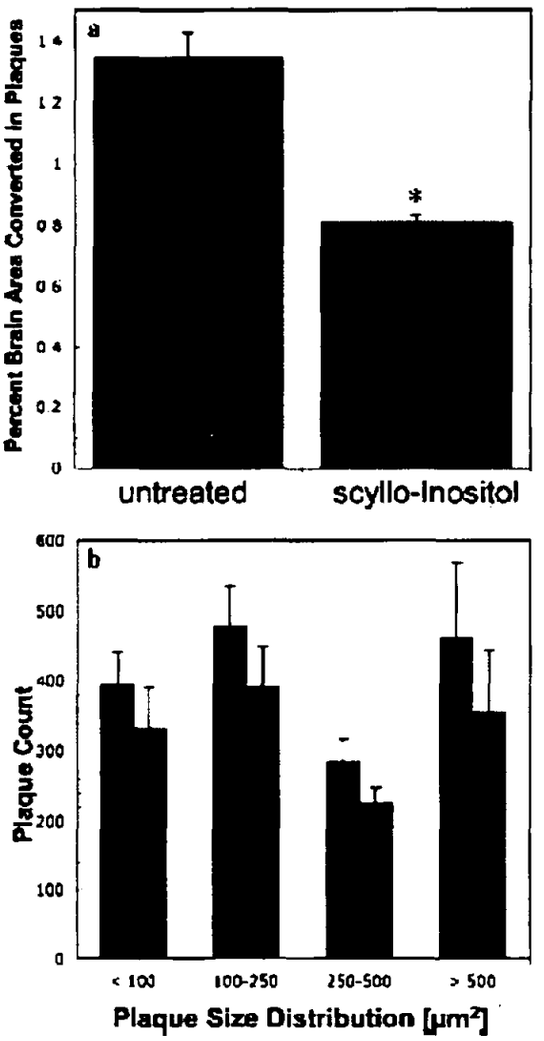

a
Percent Brain Area Converted in Plaques
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
untreated
scyllo-Inositol
b
Plaque Count
600
500
400
300
200
100
0
< 100
100-250
250-500
> 500
Plaque Size Distribution [µm²]

Figure 14

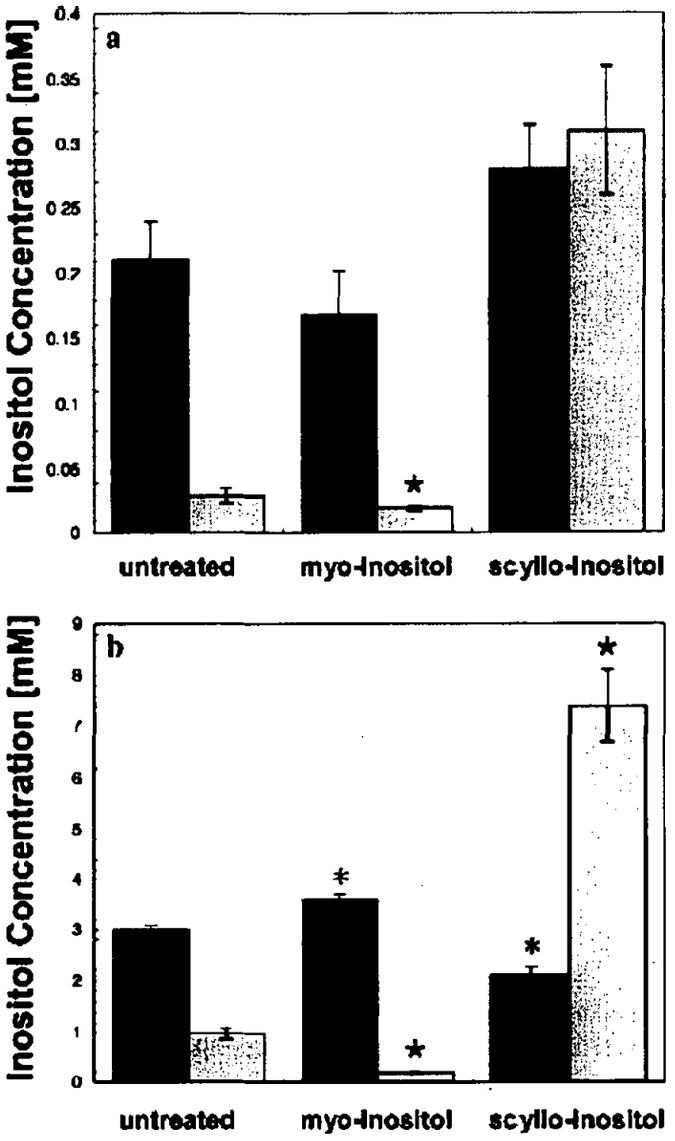

a
Inositol Concentration [mM]
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
*
untreated
myo-Inositol
scyllo-Inositol
b
Inositol Concentration [mM]
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
*
*
*
*
untreated
myo-Inositol
scyllo-Inositol

Figure 15

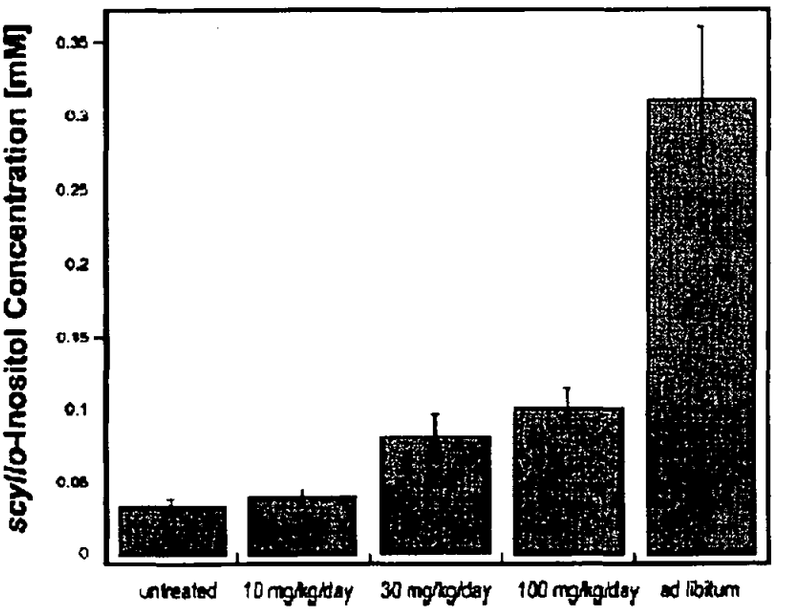

scyllo-Inositol Concentration [mM]
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
untreated
10 mg/kg/day
30 mg/kg/day
100 mg/kg/day
ad libitum

Figure 16

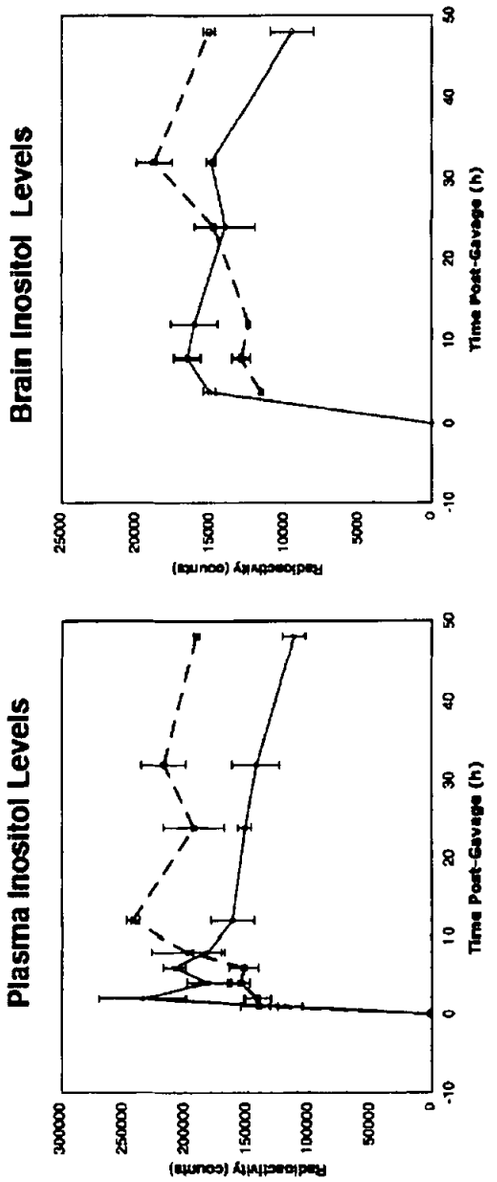

Brain Inositol Levels
Radioactivity (counts)
25000
20000
15000
10000
5000
0
-10
0
10
20
30
40
50
Time Post-Gavage (h)
Plasma Inositol Levels
Radioactivity (counts)
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
-10
0
10
20
30
40
50
Time Post-Gavage (h)

Figure 17

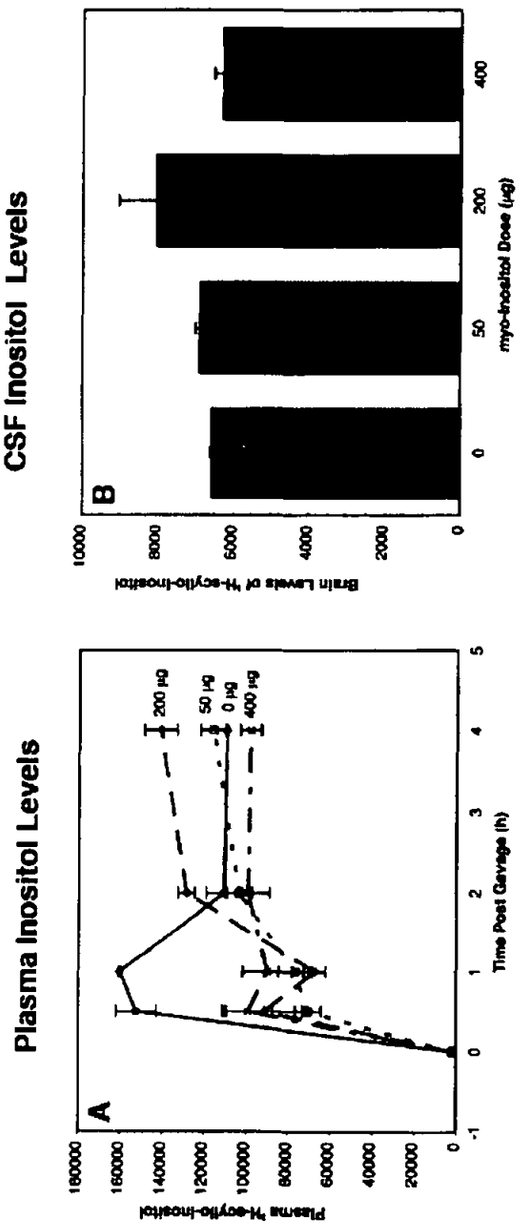

CSF Inositol Levels
B
Brain Levels of 3H-scyllo-Inositol
myo-Inositol Dose (µg)
Plasma Inositol Levels
A
Plasma 3H-scyllo-Inositol
Time Post Gavage (h)
200 µg
50 µg
0 µg
400 µg

Figure 20

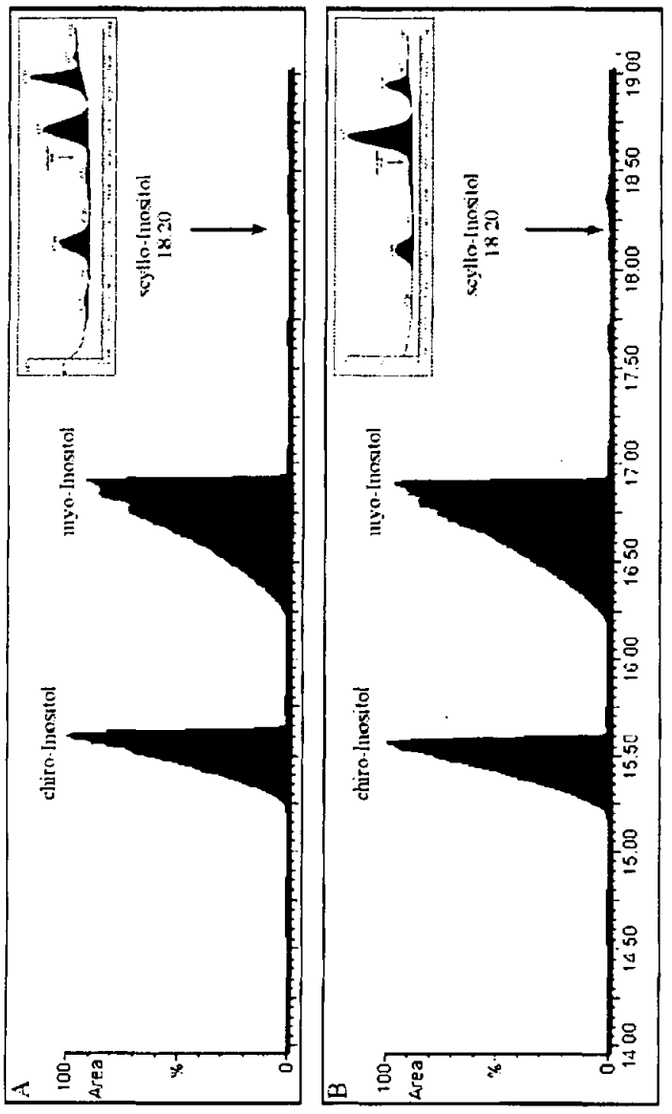

A
B
100
Area
%
0
chiro-Inositol
myo-Inositol
scyllo-Inositol
18.20
14.00
14.50
15.00
15.50
16.00
16.50
17.00
17.50
18.00
18.50
19.00

Figure 21

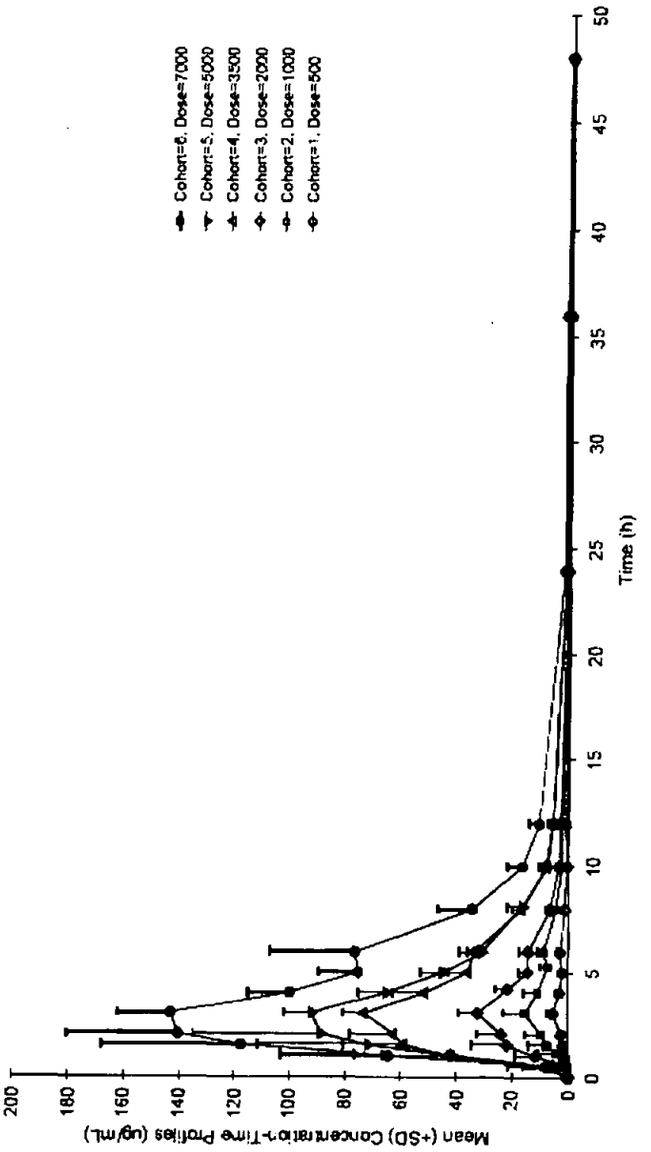
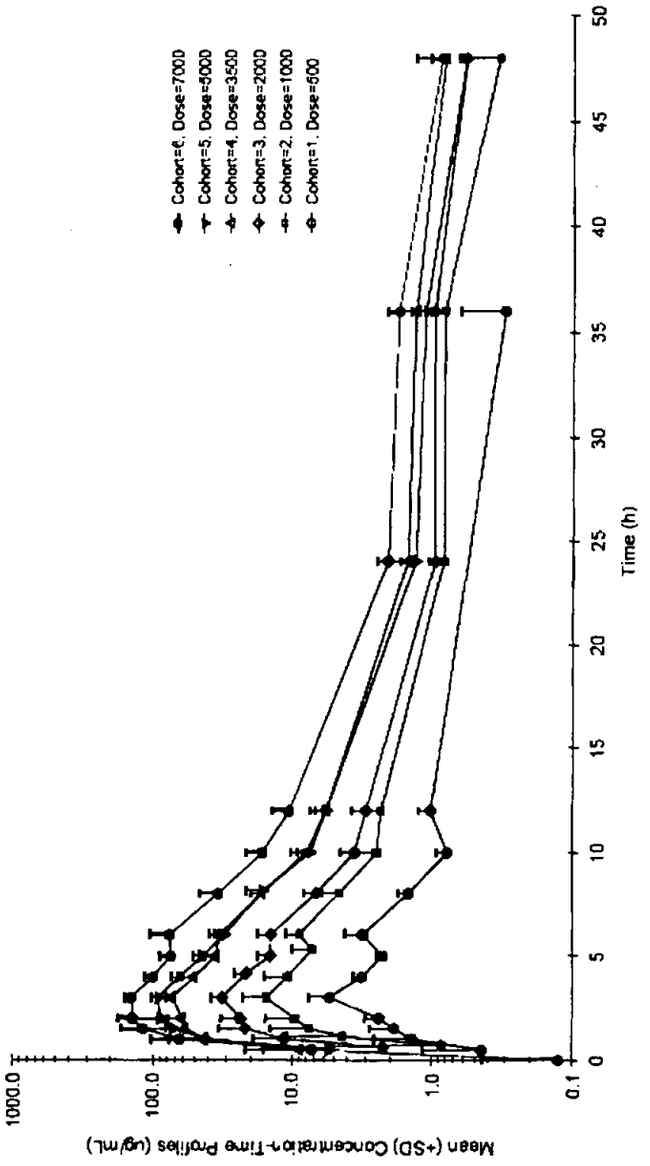

Cohort=6, Dose=7000
Cohort=5, Dose=5000
Cohort=4, Dose=3500
Cohort=3, Dose=2000
Cohort=2, Dose=1000
Cohort=1, Dose=500
Mean (+SD) Concentration-Time Profiles (ug/mL)
Time (h)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Figure 22


Cohort=6, Dose=7000
Cohort=5, Dose=5000
Cohort=4, Dose=3500
Cohort=3, Dose=2000
Cohort=2, Dose=1000
Cohort=1, Dose=500
Mean (+SD) Concentration-Time Profiles (ug/mL)
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Time (h)

145

UNA FORMULACIÓN DE POLIALCOHOL CICLOHEXANO PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE AGREGACIÓN DE PROTEÍNA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona de manera general con formulaciones, formas de dosis, sistemas de suministro de fármaco o tecnologías y métodos adecuados para producir perfiles farmacocinéticos benéficos de los compuestos de polialcohol ciclohexano para el tratamiento de trastornos de la agregación de proteína.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de polialcohol ciclohexano mantienen potencial como tratamientos modificadores de enfermedad para la enfermedad de Alzheimer (AD). Cuando se suministran oralmente a un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer (AD), los estereoisómeros de ciclohexanohexol inhiben la agregación de péptido β amiloide (Aβ) en el cerebro y mejoran varios fenotipos similares al AD en el modelo, incluyendo cognición afectada, fisiología sináptica alterada, β amiloide cerebral y mortalidad acelerada. Estos efectos ocurren sin importar si los compuestos se dan antes, o bien después del inicio del fenotipo similar a AD. Estos compuestos apuntan preferencialmente a oligómeros solubles de Aβ tanto in *vitro* como *in vivo*, y no tienen efectos en el procesamiento de la proteína precursora amiloide (Ver Solicitud Publicada No. 20040204387).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona de manera general con formas de dosis, formulaciones y métodos que producen perfiles farmacocinéticos benéficos de los compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular compuestos scyllo-ciclohexanohexol y compuestos epi-ciclohexanohexol, para el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad descrita aquí, en particular un trastorno en el pliegue y/o agregación de proteína, y/o la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia amiloide.

En algunos aspectos, la invención suministra una formulación que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo, el compuesto scyllo-ciclohexanohexol o el compuesto epi-ciclohexanohexol) que suministran un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, luego del tratamiento.

La invención también suministra una formulación destinada a la administración a un sujeto para suministra un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano puro o sustancialmente puro, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol puro o sustancialmente puro o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, opcionalmente junto con uno o más portadores, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables.

La invención también suministra una formulación para el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad descrita aquí que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o compuesto de epi-ciclohexanohexol, para suministrar un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, en un portador, excipiente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se suministra una formulación que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o compuesto de epi-ciclohexanohexol, el cual está en una forma o que se ha adaptado para la administración a un sujeto para suministrar un perfil farmacocinética benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, para tratar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí. En una modalidad, se suministra una forma de dosis de tal forma que la administración de la forma de dosis a un sujeto que sufre de un trastorno y/o enfermedad descrito aquí suministra un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, que resulta en efectos terapéuticos que incluyen sin limitación, inhibición, reducción o reversa de una o más del montaje o agregación de fibrilas de Aβ; la toxicidad Aβ; el pliegue de la proteína anormal, la agregación, la formación de amiloide, la sedimentación, la acumulación o persistencia, y/o las interacciones de lípido amiloide; y, la aceleración del desmontaje de fibrilas preformadas, durante un período de dosificación. En particular, la composición está en una forma adaptada para suministrar un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido, que da como resultado uno o más de los siguientes en un sujeto durante un tiempo sostenido durante un período de dosificación: la afectación de agregar A β u oligómeros A β; la potenciación a largo plazo creciente o restablecida; el mantenimiento de la función sináptica; la acumulación cerebral reducida del β amiloide; la sedimentación reducida de placas cerebrales amiloides; los oligómeros A β solubles reducidos en el cerebro; la actividad glial reducida; la inflamación reducida, y/o la declinación cognitiva reducida o la mejora de las capacidades cognitivas.

En un aspecto, la invención se relaciona con una forma de dosis que comprende cantidades de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la

administración a un sujeto para suministrar concentraciones efectivas, en particular concentraciones terapéuticamente efectivas, del compuesto en un ambiente de uso o una dosis efectiva que da como resultado efectos terapéuticos en la prevención, tratamiento, o control de los síntomas de un trastorno en el pliegue y/o agregación de la proteín,a y/o la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de amiloide. En algunos aspectos, el ambiente de uso es el cerebro en particular el tejido cerebral extracelular o intersticial. En otros aspectos, el ambiente de uso es el plasma y/o el líquido cefalorraquídeo (CSF).

En un aspecto, la invención se relaciona con una forma de dosis que comprende cantidades de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración a un sujeto para suministrar concentraciones efectivas en particular concentraciones terapéuticamente efectivas, del compuesto en el plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo o una dosis efectiva que da como resultado efectos terapéuticos en la prevención, tratamiento, o control de síntomas de un trastorno en el pliegue y/o agregación de proteína, y/o formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de amiloide. En un aspecto, la invención suministra una forma de dosis que comprende una cantidad de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración a un sujeto para suministrar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en el plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo o para suministrar por lo menos un efecto terapéutico en la prevención, tratamiento, o control de los síntomas de un trastorno en el pliegue y/o agregación de proteína, y/o la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de amiloide.

En otro aspecto, la invención suministra una dosis en donde los efectos terapéuticos son uno o más de inhibición, reducción o reversa en el sujeto de uno o más de los montajes y/o agregación de fibrilas Aβ; toxicidad Aβ; pliegue anormal de proteína,

agregación anormal de proteína, formación de amiloide, sedimentación, acumulación y/o persistencia, interacciones de lípido amiloide; y, aceleración del desmontaje de fibrilas preformadas, durante un período de dosificación. En aspectos particulares, la forma de dosis de la invención mantiene el compuesto dentro de un plasma efectivo o concentración CSF que resulta en efectos terapéuticos en el sujeto.

En otro aspecto, la invención suministra una forma de dosis que comprende una cantidad de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración a un sujeto para suministrar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en el plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde cuando la formulación se administra en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000, o 7000 mg de dicho polialcohol ciclohexanol, se logra un perfil de concentración de plasma medio que tiene una media $AUC_{0\text{-}INF}$ en μg h/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% u 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en μg/mL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a formulaciones que comprenden un compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, que suministra un perfil farmacocinética benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinética sostenido, en el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad caracterizada por la sedimentación amiloide, más particularmente la enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto, la invención se dirige a una formulación o forma de dosis adecuada para una administración de una vez o dos veces al día para tratar en un sujeto un trastorno y/o enfermedad descrito aquí que comprende uno o más

compuestos de polialcohol ciclohexano en una cantidad efectiva para suministrar un perfil farmacocinético benéfico, que incluye pero no se limita a un perfil farmacocinético sostenido en el período de dosificación.

En otro aspecto, la invención contempla una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, en una cantidad efectiva para mantener el compuesto dentro de una concentración efectiva de fármaco en el plasma que resulta en efectos terapéuticos en el sujeto.

En un aspecto adicional, la invención suministra una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, en una cantidad efectiva para mantener el compuesto dentro de una concentración de fármaco CSF efectiva que da como resultado efectos terapéuticos en el sujeto.

En un aspecto adicional, la invención suministra una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, en una cantidad efectiva para mantener el compuesto dentro de una concentración de fármaco efectiva en el cerebro que da como resultado efectos terapéuticos en el sujeto.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una forma de dosis de liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexanol, que suministra un perfil farmacocinético benéfico.

Los perfiles de liberación de las formas de dosis pueden exhibir diferentes tasas y duraciones de liberación y pueden ser continuos o pulsátiles. Los perfiles de liberación continua incluyen perfiles de liberación en los cuales la cantidad de uno o más compuestos farmacéuticos se libera continuamente a través del intervalo de dosificación a una tasa constante o variable. Los perfiles de liberación pulsátiles incluyen perfiles de liberación en los cuales por lo menos dos cantidades discretas de uno o más compuestos farmacéuticos se liberan a diferentes tasas y/o durante diferentes marcos de tiempo. Para cualquier compuesto farmacéutico dado o combinación de tales compuestos, el perfil de liberación para una forma de dosis dada da origen a un perfil de plasma asociado en un paciente. Cuando dos o más componentes de una forma de dosis tienen diferentes perfiles de liberación, el perfil de liberación de la forma de dosis como un todo es una combinación de los perfiles de liberación individuales y se pueden describir generalmente como "multimodales". El perfil de liberación de dos formas de dosis bi-componentes en las cuales cada componente tiene un diferente perfil de liberación se puede describir como "bimodal", y el perfil de liberación de una forma de dosis tri-componente en la cual cada componente tiene un diferente perfil de liberación diferente se puede describir como "trimodal". El efecto total de estas formas de dosis es suministrar un perfil de liberación sustancialmente sostenido en porque el perfil de liberación de la forma de dosis como un todo es una combinación de los perfiles de liberación individuales.

Similar a las variables aplicables al perfil de liberación, el perfil de plasma asociado en un paciente puede exhibir niveles de concentración de plasma sanguíneos constantes o variables de los compuestos farmacéuticos durante la duración de la acción y puede ser continuo o pulsátil. Los perfiles de plasma continuos incluyen perfiles de plasma de todas las tasas y duraciones que exhiben una concentración de plasma única máxima dependiendo de, por lo menos en parte, las farmacocinéticas de

los compuestos farmacéuticos incluidos en la forma de dosis así como también los perfiles de liberación de los componentes individuales de la forma de dosis, un perfil de liberación multimodal puede dar como resultado un perfil de plasma continuo o pulsátil luego de la administración al paciente. Los perfiles de liberación preferidos de las formulaciones de liberación pulsátiles son aquellos que son perfiles de liberación sustancialmente continuos.

La invención también se relaciona con una forma de dosis de un compuesto de polialcohol ciclohexano que suministra un perfil de liberación de orden cero o cercano al orden cero.

La invención adicionalmente se relaciona con formas de dosis de un compuesto de polialcohol ciclohexano que suministra perfiles de liberación que siguen los mecanismos diferentes al orden cero o primer orden cinético, por ejemplo, pero no limitado a, la raíz cuadrada de los perfiles del tiempo de liberación también se contemplan.

En otro aspecto la invención se relaciona con formas de dosis de un compuesto de polialcohol ciclohexano que suministra perfiles de liberación que resultan de la combinación de cualquiera de los perfiles de liberación mencionados anteriormente.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una forma de dosis de un compuesto de polialcohol ciclohexano que suministra un perfil de libración del orden cero o cercano al orden cero.

La invención se relaciona adicionalmente con un método para preparar una formulación estable o una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de

153

polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o epi-ciclohexanohexol, adaptado para suministrar perfiles farmacocinéticos benéficos, en particular perfiles farmacocinéticos sostenidos, luego del tratamiento. En un aspecto adicional, la invención suministra un método para preparar una forma de dosis estable que comprende mezclar una cantidad de un compuesto de polialcohol ciclohexano con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, la mezcla se adapta para suministrar un perfil de concentración de plasma medio caracterizado por una media $AUC_{0\text{-}INF}$ en μg h/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% u 885±20%, y una C_{max} media en μg/mL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%. Después de que se han preparado las formulaciones, ellas se pueden colocar en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de una formulación de la invención, tal marca incluiría la cantidad, frecuencia, y método de administración.

En otro aspecto, la invención suministra métodos para elaborar formulaciones comercialmente disponibles que contienen un compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, que suministran un perfil farmacocinético benéfico, en particular un perfil farmacocinético sostenido, en el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad descrita aquí.

En otro aspecto, la invención contempla el uso de por lo menos un compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular por lo menos un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, para la preparación de un medicamento para suministrar perfiles farmacocinéticos benéficos, en particular perfiles

farmacocinéticos sostenidos, para evitar y/o tratar trastornos y/o enfermedades descritas aquí.

En otro aspecto la invención se relaciona con el uso de por lo menos un compuesto de polialcohol ciclohexano para la preparación de un medicamento para suministrar, cuando el medicamento se administra en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000, o 7000 mg de dicho polialcohol ciclohexanol, un perfil de concentración de plasma medio que tiene una media $AUC_{0\text{-}INF}$ en μg h/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% u 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en μg/mL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%, evitando y/o tratando de esta manera un trastorno en el pliegue y/o agregación de proteíbna, y/o la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de amiloide.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar terapéutica o profilácticamente para tratar trastornos y/o las enfermedades descritas aquí, en particular un trastorno y/o enfermedad asociada con la formación, agregación o sedimentación de amiloide.

De acuerdo con esto, la invención suministra un método para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades descritas aquí en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una formulación o forma de dosis de la invención.

En un aspecto adicional, la invención también suministra un método para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades en un sujeto que comprende administrar al sujeto uno o más, en particular dos, dosis de una formulación que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de

scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, en una cantidad efectiva para mantener el compuesto dentro de la concentración efectiva de fármaco en el plasma que da como resultado efectos terapéuticos en el sujeto.

En un aspecto adicional, la invención suministra un método para tratar y/o evitar trastornos y/o enfermedades en un sujeto que comprende administrar al sujeto uno o más, en particular dos, dosis de una formulación que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, en una cantidad efectiva para mantener el compuesto dentro del CSF efectivo o una concentración de fármaco en el cerebro que da como resultado efectos terapéuticos en el sujeto.

En un aspecto adicional, la invención también suministra un método para tratar y/o evitar trastornos y/o enfermedades en un sujeto que comprende administrar una forma de dosis de liberación sostenida de uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o compuestos de epi-ciclohexanohexol.

En un aspecto adicional, la invención suministra un método para tratar y/o evitar trastornos y/o enfermedades en un sujeto que comprende administrar una forma de dosis de uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, que suministra un perfil de liberación del orden cero o cercano al orden cero. Más generalmente, la invención suministra un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente necesitado de ello que comprende administrar una forma de dosis de uno o más de un compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular uno o más de un compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o compuestos de epi-

ciclohexanohexol, que suministran perfiles de liberación continuos de cualquier tasa constante o variable así como también perfiles de liberación pulsátiles.

En un aspecto adicional, la invención suministra un kit que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, o una formulación de la invención adaptada para suministrar un perfil farmacocinético benéfico, en particular un perfil farmacocinético sostenido. En un aspecto, la invención suministra un kit para evitar y/o tratar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí, que comprende una formulación o forma de dosis de la invención, un recipiente, y las instrucciones para el uso.

Estos y otros aspectos, características, y ventajas de la presente invención deberá ser evidentes para aquellos expertos en la técnica de los siguiente dibujos y descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se entenderá mejor con referencia a los dibujos en los cuales:

La Figura 1 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de plasma de las dosis únicas de 15, 50 y 150 mg/kg un scyllo-ciclohexanohexol (AZD103) en ratas.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de plasma de las dosis únicas de 15, 50 y 150 mg/kg un scyllo-ciclohexanohexol (AZD103) en perros.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de plasma de un scyllo-ciclohexanohexol luego de la administración oral e intravenosa de 80 mg/kg en perros.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de plasma de un scyllo-ciclohexanohexol luego de 28 días de administración a 15, 50 y 150 mg/kg, dos veces al día, en ratas.

La Figura 5 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de plasma de un scyllo-ciclohexanohexol luego de 14 días de administración a 15, 50 y 150 mg/kg , dos veces al día, en perros.

La Figura 6 es una gráfica que muestra el log de las concentraciones de un scyllo-ciclohexanohexol en el plasma y el CSF luego de la administración oral única de 240 mg/kg en perros.

La Figura 7 son gráficas que muestran el CSF y los niveles del cerebro de un scyllo-ciclohexanohexol y mio-ciclohexanohexol después de dosificación *ad libitum* con un scyllo-ciclohexanohexol o mio-ciclohexanohexol durante un mes, y en animales tratados.

La Figura 8 muestra trazas representativas del análisis GCMS que detectan constituyentes de inositol de los lípidos de fosfatidilinositol de los cerebros de ratones que han recibido administración *ad libitum* de un scyllo-ciclohexanohexol durante un mes, y en animales no tratados.

La Figura 9 es una gráfica que muestra el efecto de la respuesta de dosis de un scyllo-ciclohexanohexol o un desempeño cognitivo de ratones TgCRND8. Los niveles de dosis indicados se administraron a ratones de 3-4 meses de edad.

Figura 10: El daño cognitivo dependiente de Aβ es terapéuticamente aliviado por un scyllo-ciclohexanohexol. La longitud de la senda de nado en una prueba Morris Walter Maze se evaluó en animales transgénicos, (Tg) y no transgénicos (nTg), que reciben los tratamientos indicados entre los 5 y 6 meses de edad. Los animales se evaluaron a los 6 meses.

Figura 11: La respuesta a la dosis de scyllo-ciclohexanohexol en el rescate de daño cognitivo y la reducción de la carga de placa. Los ratones se trataron desde las 12 a las 16 semanas de edad. Para la longitud de la senda de nado en el Morris Water Maze, fueron históricos los datos de dosificación *ad libitum*.

Figura 12: Confirmación de la respuesta de dosis de scyllo-ciclohexanohexol: reducción amiloide. Los ratones TgCRND8 se trataron entre 5-6 meses con los niveles de dosis indicados de un scyllo-ciclohexanohexol.

Figura 13: El tratamiento de *scyllo*-inositol reduce efectivamente los niveles de placa TgCRND8 sin preferencia por el tamaño de la placa. A los ratones TgCRND8 se les da 2 meses de tratamiento de *scyllo*-inositol que inicia a los 5 meses de edad. (a) El porcentaje de área cerebral cubierta con placas se redujo significativamente en los animales tratados con *scyllo*-inositol comparados con el grupo de control. * = $p < 0.0001$. (b) El tratamiento con *scyllo*-inositol (barras grises) redujo el número de placas observadas, sin importar el tamaño de la placa, cuando se comparó con los animales de control (barras negras). Las placas se categorizaron por ser <100, 100-250, 250-500 o >500 μm^2 de tamaño.

Figura 14: Las concentraciones de *myo* y *scyllo*-inositol en CSF (a) y cerebro (b) de no tratados o tratados con mio-inositol o *scyllo*-inositol *ad libitum*. El *D-chiro*-inositol se utilizó como un estándar interno para el ensayo GC/MS. (a) El tratamiento de mio-inositol *ad libitum* no cambia significativamente los niveles de mio-inositol (barras negras) o *scyllo*-inositol (barras grises) en el CSF, sin embargo, el tratamiento con *scyllo*-inositol incrementó significativamente el *scyllo*-inositol en CSF. (b) El tratamiento con mio-inositol *ad libitum* disminuyó significativamente los niveles de *scyllo*-inositol en el cerebro comparado con el grupo no tratado. En contraste, el tratamiento con *scyllo*-inositol incrementó significativamente los nivles de *scyllo*-inositol en el cerebro. *,* = $p < 0.001$ comparado con el grupo no tratado. (n^3 5 animales por tratamiento).

Figura 15: La concentración de *scyllo*-inositol en el CSF de los ratones no tratados, tratados con *scyllo*-inositol *ad libitum* una vez al día. El tratamiento una vez al día fue de 10 mg/kg, 30 mg/Kg o 100 mg/kg de *scyllo*-inositol por gavage y se sacrifican los ratones 8 h luego del último tratamiento. El tratamiento *ad libitum* dio como resultado un incremento significativo en la concentración de *scyllo*-inositol tanto en el CSF como en el cerebro cuando se comparó con todos los otros grupos. * = $p < 0.001$ comparado con todos los otros grupos. ($n = 4$ por tratamiento).

Figura 16. La biodisponibilidad del *scyllo*- (línea sólida) y mio-inositol (línea punteada) en el plasma y el cerebro, se determinó utilizando estudios de toma de inositol tritiado oralmente administrado. Los niveles de plasma del myo o *scyllo*-inositol incrementaron los picos rápidamente a 2 h y 12 h post administración, respectivamente. Los niveles del cerebro también se elevaron rápidamente y fueron máximos a las 8 h y 32 h, respectivamente.

Figura 17. Un ensayo de competición con mio-inositol para competir con la toma de *scyllo*-inositol, luego se examina una dosis de alimentación forzosa oral única. (A) Los niveles de 3^H *scyllo*-inositol en el plasma luego de co-administración de 0, 50, 200 o 400 μg de mio-inositol. La carga de mio-inositol parece alterar las cinéticas de la toma de *scyllo*-inositol oral de una manera dependiente de dosis. (B) Los niveles del cerebro de *scyllo*-inositol a 4 h luego de la administración de *scyllo*-inositol. Los niveles de *scyllo*-inositol no cambiaron significativamente luego de la dosificación con mio-inositol.

Figura 18. GC/MS. Derivación y detección de mio-, scyllo- y chir inositoles.

Figura 19. Concentración de *scyllo*-inositol en el cerebro y el CSF de ratones no tratados, tratados *ad libitum* una vez al día con *scyllo*-inositol. El tratamiento una vez al día fue una dosis de alimentación forzosa de 10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg de *scyllo*-inositol y los ratones se sacrificaron 8 h luego del último tratamiento. El tratamiento *ad libitum* dio como resultado un incremento significativo en los niveles de *scyllo*-inositol tanto en el CSF como en el cerebro cuando se compararon con todos los otros grupos. * = $p < 0.001$ comparado con todos los otros grupos.

Figura 20. Perfiles GC/MS de myo y *scyllo*-inositol aislados de fosfatidilinositol en ratones no tratados (A) versus tratados con *scyllo*-inositol (B). Los compuestos inositol fueron derivados, quiro-inositol se agregan como un estándar interno y el ión de masa único *m/z* 168 se utiliza para cuantificar el inositol. El mioinositol se detecta fácilmente pero no se debe detectar el scyllo-inositol en cualquiera de las muestras.

La figura 21 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempo-concentración medios para un estudio controlado de placebo, aleatorizado, de doble-ciego, de dosis

ascendente única de fase 1, para evaluar las dosis orales de AZD-103 en voluntarios machos saludables.

La figura 22 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempo-concentración log medios para un estudio controlado de placebo, aleatorizado, de doble-ciego, de dosis ascendente única de fase 1, para evaluar las dosis orales de AZD-103 en voluntarios machos saludables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

Glosario

Los rangos numéricos citados aquí por criterios de valoración incluyen todos los números y fracciones incluidos dentro de aquel rango (por ejemplo 1 a 5 incluye 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4, y 5). Se debe entender también que todos los números y fracciones de éstos se presume ser modificados por el término "aproximadamente." El término "aproximadamente" significa más o menos de 0.1 a 50%, 5-50%, o 10-40%, preferiblemente 10-20%, más preferiblemente 10% o 15%, del número al que se hace referencia. Adicionalmente, se debe entender que "un," "una," y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más los compuestos.

Los términos "administrar" y "administración" se refieren al proceso por el cual una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación contemplada aquí se suministras a un sujeto para tratamiento, que incluye prevención, propósitos. Las composiciones y formulaciones se administran de acuerdo con prácticas

médicas buenas que tienen en cuenta la condición clínica del sujeto, edad, sexo, peso corporal y otros factores conocidos por los médicos.

El término "tratar" se refiere a reversar, aliviar o inhibir el progreso de un trastorno y/o enfermedad descrita aquí, o uno o más síntomas de tal trastorno y/o enfermedad, a los que tal término se aplica. Dependiendo de la condición del sujeto, el término también se refiere a prevenir una enfermedad, e incluye prevenir el inicio de una enfermedad, o prevenir los síntomas asociados con una enfermedad. Un tratamiento se puede desarrollar en una forma aguda o crónica. El término también se refiere a reducir la severidad de una enfermedad o síntomas asociados con tal enfermedad antes que la aflicción con la enfermedad. Tal prevención o reducción de la severidad de una enfermedad antes de aflicción se refiere a la administración de una formulación o forma de dosificación de la presente invención a un sujeto que no está en el tiempo de administración afligida con la enfermedad. "Evitar" también se refiere a evitar la recurrencia de una enfermedad o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente," se refieren al acto de tratar, *según como se definió "tratar" anteriormente*. Los términos "tratar" y "evitar" también se pueden utilizar independientemente aquí para referirse a reversar, aliviar o inhibir el progreso o síntomas de un trastorno y/o enfermedad, o prevenir el inicio o síntomas de una enfermedad, respectivamente.

Los términos "sujeto", "individuo", o "paciente" se utilizan intercambiablemente aquí y se refieren a un animal que incluye un animal de sangre caliente tal como un mamífero, que está afligido o se sospecha que tiene o está predispuesto a un trastorno y/o enfermedad descrito aquí. Los mamíferos incluyen sin limitación cualesquier miembros del género Mammalia. En aspectos de la invención, los términos se refieren a un humano. Los términos también incluyen animales domésticos criados para alimento

o como mascotas, que incluyen caballos, vacas, ovejas, aves de corral, pescado, cerdos, gatos, perros, y animales de zoológico, cabras, monos (por ejemplo gorila o chimpancé), y roedores tales como ratas y ratones. Sujetos típicos para tratamiento incluyen personas susceptible a, que sufren de o que han sufrido un trastorno y/o enfermedad descrito aquí, un sujeto puede tener o no tener predisposición genética para un trastorno y/o enfermedad descrito aquí tal como enfermedad de Alzheimer. En modalidades de la invención los sujetos son susceptibles a, o sufren de enfermedad de Alzheimer. En algunos aspectos, un sujeto muestra signos de déficit cognitivos y neuropatología de placa amiloide.

El término "perfil farmacocinética benéfico" se refiere a niveles de un compuesto polialcohol ciclohexano en plasma y/o líquido cefalorraquídeo, cantidades o dosis de un compuesto polialcohol ciclohexano que proporcionan niveles del compuesto en plasma y/o líquido cefalorraquídeo, o una dosis requerida, que resulta en efectos terapéuticos en la prevención, tratamiento, o control de los síntomas de una enfermedad y/o afección descrita aquí. El término "perfil farmacocinética sostenido" como se utiliza aquí se refiere a una longitud de tiempo durante el cual los niveles de eficacia de un compuesto polialcohol ciclohexano biológicamente activo están en su ambiente de uso. Es preferible que el perfil farmacocinética sostenido sea tal que una administración diaria sea única o dos veces, preferiblemente dos veces de administración diaria, que adecuadamente previene, trata, o controla síntomas de una enfermedad y/o afección descrita aquí. Se prefiere también que los niveles de eficacia del compuesto permanezcan en el plasma de cerebro, y/o CSF de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, más preferiblemente 12 horas a aproximadamente 24 horas, y más preferiblemente de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas.

Un "efecto terapéutico" se refiere a un efecto de una formulación, forma de dosificación, tecnología de suministro de fármaco o método descrito aquí, que incluyen actividad y eficacia biológicamente mejorada. Un efecto terapéutico puede ser un efecto terapéutico sostenido que se correlaciona con una concentración en plasma, cerebro y/o CSF sustancialmente constante de un compuesto polialcohol ciclohexano durante un tiempo de dosificación, en particular un periodo de dosificación sostenido. Un efecto terapéutico puede ser un efecto estadísticamente significativo en términos de análisis estadístico de un efecto de un compuesto polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto scyllo-ciclohexanohexol o epi-ciclohexanohexol, versus los efectos sin el compuesto. Efectos o niveles "estadísticamente significativo" o "significativamente diferentes" pueden representar niveles que son más altos o más bajos de un estándar. En modalidades de la invención, la diferencia puede ser 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o 50 veces mayor o menor comparado con el efecto obtenido sin un compuesto polialcohol ciclohexanol.

En una modalidad, en donde la enfermedad es enfermedad de Alzheimer, los efectos terapéuticos de una formulación, forma de dosificación o método de la invención se pueden manifestar como por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, doce, trece, catorce, quince, o todos los siguientes, en particular cinco o diez o más, más particularmente quince o más de los siguientes:

a) Prevención, incremento o restauración de potenciación a largo plazo con relación al nivel en la ausencia de una formulación o forma de dosificación descrita aquí luego de administración a un sujeto con síntomas de enfermedad de Alzheimer. En aspectos de la invención una formulación o forma de dosificación induce por lo menos aproximadamente un incremento de 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%,

165

33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% en la potenciación a largo plazo en un sujeto.

b) Prevención, incremento o mantenimiento de la función sináptica con relación al nivel de la función sináptica en la ausencia de una formulación o forma de dosificación se describe aquí luego de administración a un sujeto con síntomas de enfermedad de Alzheimer. En aspectos de la invención una formulación o forma de dosificación induce por lo menos aproximadamente un incremento de 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% o 200% en la función sináptica en un sujeto.

c) Un incremento en sinaptofisina. En aspectos de la invención existe por lo menos aproximadamente un incremento de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% o 200% en sinaptofisina.

d) Un incremento en botones y somas reactivos de sinaptofisina. En aspectos de la invención existe por lo menos aproximadamente un incremento en botones y somas reactivos de sinaptofisina de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% o 200%, más particularmente aproximadamente 100-150% o 140-150%.

e) Prevención, reducción o una ausencia de síntomas de inflamación, en particular una respuesta inflamatoria inducida por Aβ, después de administración a un sujeto con síntomas de enfermedad de Alzheimer.

f) Prevención, reducción en acumulación cerebral de Aβ con relación a los niveles medidos en la ausencia de una formulación o forma de dosificación de la invención en sujetos con síntomas de enfermedad de Alzheimer. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación induce por lo menos aproximadamente una disminución de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% den la acumulación cerebral de Aβ.

g) Prevención, reducción en el depósito de placas amiloides cerebrales, con relación a los niveles medidos en la ausencia de una formulación o forma de dosificación de la invención en sujetos con síntomas de enfermedad de Alzheimer. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación induce por lo menos aproximadamente una reducción del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en el depósito de placas amiloides cerebrales.

h) Una reducción en número de placas. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce por lo menos aproximadamente una reducción 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en el número de placas. En aspectos particulares una formulación o forma de dosificación induce una reducción del 5-15% o 10-15% en el número de placas.

i) Una reducción en el tamaño de placa. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce por lo menos aproximadamente una reducción 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en el tamaño de placa. En aspectos particulares una formulación o forma de dosificación de la invención induce una reducción del 5-15% o 10-15% en el tamaño de placa.

j) Una reducción en el porcentaje de área del cerebro cubierto por placas. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce por lo menos aproximadamente una reducción del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% del porcentaje del cerebro cubierto por placas. En aspectos particulares una formulación o forma de dosificación de la invención induce una reducción del 5-15% o 10-15% en el porcentaje de área del cerebro cubierto por placas,

k) Una reducción en oligómeros Aβ solubles en el cerebro, con relación a los niveles medidos en la ausencia de una formulación o forma de dosificación de la invención en sujetos con síntomas de enfermedad de Alzheimer. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce por lo menos aproximadamente una disminución del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en los oligómeros Aβ solubles.

l) Una reducción en el cerebro de los niveles de Aβ 40. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce

por lo menos aproximadamente una reducción del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en Aβ 40. En aspectos particulares una formulación o forma de dosificación de la invención induce una reducción del 10-50%, 20-45%, o 25-35% en el cerebro de los niveles de Aβ 40.

m) Una reducción en el cerebro de los niveles de Aβ 42. En aspectos de la invención, una formulación o forma de dosificación de la invención induce por lo menos aproximadamente una reducción del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en Aβ 42. En aspectos particulares una formulación o forma de dosificación de la invención induce una reducción del 10-50%, 15-40%, o 20-25% en el cerebro de los niveles de Aβ 42.

n) Una reducción en la actividad glial en el cerebro, con relación a los niveles medidos en la ausencia de una formulación o forma de dosificación de la invención en sujetos con síntomas de enfermedad de Alzheimer. Preferiblemente, una formulación o forma de dosificación induce por lo menos aproximadamente una disminución del 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en la actividad glial

o) Mantenimiento de la función sináptica a aproximadamente normal para un periodo prolongado de tiempo, en particular para por lo menos 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 14 semanas, 16 semanas, 20 semanas, 24 semanas, 30 semanas, 40 semanas, 52 semanas, o 78 semanas, más particularmente, 2 a 4 semanas, 2 a 5 semanas, 3 a 5 semanas, 2 a 6 semanas, 2 a 8 semanas, 2 a 10

semanas, 2 a 12 semanas, 2 a 16 semanas, 2 a 20 semanas, 2 a 24 semanas, 2 semanas a 12 meses, o 2 semanas a 24 meses después de tratamiento.

p) Una reducción o retardo de la velocidad delo progreso de la enfermedad en un sujeto con enfermedad de Alzheimer. En particular una reducción o retardo de declinación cognitiva en un sujeto con enfermedad de Alzheimer.

q) Prevención, reducción o retardo de déficit cognitivos o mejoramiento de capacidades cognitivas.

r) Prevención, reducción o retardo de angiopatía amiloide,

s) Una reducción en mortalidad acelerada.

t) Un incremento en supervivencia en un sujeto con síntomas de enfermedad de Alzheimer.

En aspectos de la invención los efectos terapéuticos de una formulación, forma de dosificación o tratamiento de la invención se puede manifestar como (a) y (b); (a), (b) y (c); (a), (b), (e), (f) y (g); (a), (b), (e), (f) a (h); (a), (b), (e), (f) a (i); (a), (b), (e), (f) a (j); (a), (b), (e), (f) a (k); (a), (b), (e), (f) a (l); (a), (b), (e), (f) a (m); (a), (b), (e), (f) a (n); (a), (b), (e), (f) a (o); (a), (b), (e), (f) a (p); (a), (b), (e), (f) a (q); (a), (b), (e), (f) a (r); (a), (b), (e), (f) a (s); (a), (b), (e), (f) a (t); (a) a (d); (a) a (e); (a) a (f); (a) a (g); (a) a (h); (a) a (i); (a) a (j); (a) a (k); (a) a (l); (a) a (m); (a) a (n); (a) a (o); (a) a (p); (a) a (q); (a) a (r); (a) a (s); y (a) a (t).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se relaciona con la cantidad o dosis de un compuesto polialcohol ciclohexano en una formulación o forma de dosificación que proporcionará o llevará a un perfil farmacocinético, más particularmente un perfil farmacocinético continuo.

Una "concentración terapéuticamente efectiva" se refiere a niveles de un compuesto polialcohol ciclohexano en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo para proporcionar un perfil farmacocinético benéfico, más particularmente un perfil farmacocinético continuo, o por lo menos un efecto terapéutico.

El término "puro" en general significa mejor de 90%, 92%, 95%, 97%, 98% o 99% de pureza, y "sustancialmente puro" significa un compuesto sintetizado tal que el compuesto, como se hace está disponible para consideración en una formulación o forma de dosificación de la invención, tiene solo aquellas impurezas que no son fácilmente ni razonablemente removidas mediante procesos de purificación convencionales.

Un "compuesto polialcohol ciclohexanol" se entienden que se refiere a cualquier compuesto, que completa o parcialmente, directa o indirectamente, proporciona uno o más efectos benéficos descritos aquí e incluye un compuesto de la fórmula I, II, III o IV descritas aquí, o un análogo o derivado de estos. En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un inositol.

Un compuesto polialcohol ciclohexano incluye una sal farmacéuticamente aceptable. "Sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)," significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y tiene las propiedades farmacocinéticas deseadas. Por

sales farmacéuticamente aceptables significa aquellas sales que son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de un sujeto o paciente sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son correspondientes con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se describen por ejemplo, en S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1. Las sales adecuadas incluyen sales que se pueden formar cuando los protones acídicos en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas e inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales álcali, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio, y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con bases orgánicas tales como las bases amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales adecuadas también incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos con inorgánicos (por ejemplo ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano u areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Cuando existen dos grupos acídicos presentes, una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácida-mono-sal o una di-sal; y en forma similar cuando existen más de dos grupos acídicos, algunos o todos de tales grupos se pueden salificar.

Un compuesto polialcohol ciclohexano incluye un derivado funcional. Un "derivado funcional" se refiere a un compuesto que posee una actividad biológica (funcional o estructural) que es sustancialmente la actividad biológica de un compuesto descrito aquí. El término "derivado funcional" se entiende que incluye "variantes" "análogos" o "derivados químicos" de un compuesto polialcohol ciclohexanol. El término "variante" se refiere a una molécula sustancialmente similar en la estructura y función a un compuesto polialcohol ciclohexano o una parte de éste. Una molécula es "sustancialmente similar" a un compuesto polialcohol ciclohexano si ambas moléculas

tienen estructuras sustancialmente similares o si ambas moléculas poseen actividad biológica similar. El término "análogo" se refiere a una molécula sustancialmente similar en función a un compuesto polialcohol ciclohexanol. El término "derivado químico" describe una molécula que contiene grupos químicos adicionales que no son normalmente una parte de la molécula base.

Un compuesto polialcohol ciclohexano incluye formas cristalinas que pueden existir como polimorfos. Los solvatos de los compuestos formados con agua o disolventes orgánicos comunes también están destinados a ser abarcados dentro del término. En adición, las formas hidrato de los compuestos y sus sales se abarcan dentro de esta invención. Los profármacos adicionales de compuestos de los compuestos de polialcohol ciclohexano se abarcan dentro del término.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas disolventes o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de la invención) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol, o ácido acético. Esta asociación física puede involucrar grados variados de unión iónica y covalente, que incluye unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando uno o más moléculas disolventes se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. En general, los disolventes seleccionados no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan solvatos aislables y de de fase de solución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, y similares. También se incluyen formas deshidratadas, co-cristales, anhidras, o amorfas de los compuestos de la invención. El término "hidrato" significa un solvato en donde las moléculas disolventes son H_2O, que incluyen, mono-, di-, y varios poli-hidratos de éste. Los solvatos se pueden formar utilizando varios métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos cristalinos de la invención pueden estar en la forma de una base libre, una sal, o un co-cristal. Los compuestos de base libre se pueden cristalizar en la presencia de un disolvente apropiado con el fin de formar un solvato. Los compuestos de sal ácida la invención (por ejemplo HCl, HBr, ácido benzoico) también se puede utilizar en la preparación de solvatos. Por ejemplo, los solvatos se pueden formar mediante el uso de ácido acético o acetato de etilo. Las moléculas de solvato pueden formar estructuras por vía de unión de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, o fuerzas de dispersión, o una combinación de cualquiera de o todas tres fuerzas.

La cantidad de disolvente utilizado para elaborar solvatos se puede determinar mediante pruebas de rutina. Por ejemplo, un monohidrato de un compuesto de la invención tendrá aproximadamente 1 equivalente de disolvente (H_2O) para cada equivalente de un compuesto de la invención. Sin embargo, más o menos disolvente se puede utilizar dependiendo de la selección de solvato deseado.

Los compuestos de la invención pueden ser amorfos pueden tener diferentes polimorfos cristalinos, que posiblemente existen en estados diferentes de solvatación o hidratación. Al variar la forma de un profármaco, es posible variar las propiedades físicas de éste. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos típicamente tienen diferentes solubilidades del uno al otro, tal que un polimorfo más termodinámicamente estable es menos soluble que un polimorfo menos termodinámicamente estables polimorfos farmacéuticos también pueden diferir en las propiedades tales como periodo de estabilidad, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color, y compresibilidad.

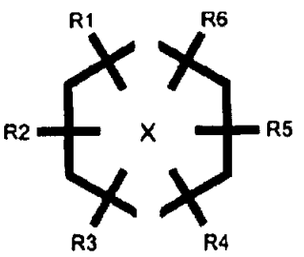
El término "profármaco" significa un derivado o portador del compuesto padre unido covalentemente o una sustancia de fármaco activa que experimenta por lo menos alguna biotransformación antes de exhibir sus efectos farmacológicos. En general, tales profármacos tienen grupos metabólicamente clivables se transformas rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto padre, por ejemplo, por hidrólisis en sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos padre. El profármaco se formula con los objetivos de estabilidad química mejorada, aceptación y conformidad del paciente mejorada, biodisponibilidad mejorada, duración prolongada de acción, selectividad de órgano mejorada, formulación mejorada (por ejemplo, hidrosolubilidad incrementada), y/o efectos colaterales disminuidos (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos en sí mismos tienen poca o ninguna actividad biológica y son estables bajo condiciones ordinarias. Los profármacos se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos padre utilizando métodos conocidos en la técnica, tal como aquellos descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Profármacos, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pp. 309 396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 AN pp. 172 178 y pp. 949 982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc, 1975; and Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, cada uno de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo N,N-

dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi en los compuestos de la presente invención, y similares.

En general, todas las formas físicas están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano incluye un compuesto con la estructura base de la fórmula I, en particular un compuesto sustancialmente puro, de la fórmula 1.

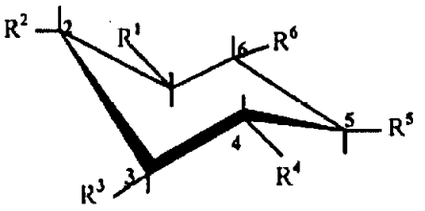


Fórmula I

en donde X es un ciclohexano, en particular un radical mio-, scyllo, epi-, chiro, o allo-inositol, en donde uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son independientemente hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalquinilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato, o profármaco de estos. En aspectos de la invención, cuatro o cinco o todos los R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo. En aspectos particulares de la invención, un compuesto polialcohol

ciclohexano de la fórmula I se utiliza en donde X es un radical de scyllo-inositol o epi-inositol.

Aspectos de la invención utilizan clases de compuestos polialcohol ciclohexano de la fórmula II, en particular compuestos aislados y puros, en particular sustancialmente puros, de la fórmula II:



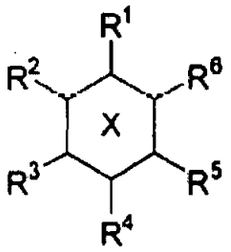
Fórmula II

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, o uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto sustancialmente puro, de la fórmula I o II como se define aquí con la condición que cuando (a) uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo o flúor no más de cuatro de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, (b) uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es amino o azida no más de cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, (c) dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son amino, no más de tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y

177

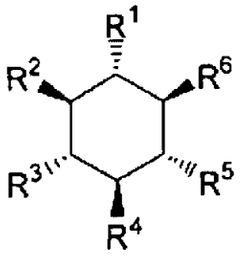
R^6 son hidroxilo, y (d) tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son amino, carboxilo, carbamilo, sulfonilo, isoxasolilo, imidazolilo, o tiazolilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 no pueden todos ser hidroxilo. En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto sustancialmente puro, de la fórmula III,



Fórmula III

en donde X es un anillo ciclohexano, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, o por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3 , aroilo C_6-C_{10}, heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}, y por lo menos uno del resto de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En aspectos particulares la invención utiliza isómeros del compuesto de la fórmula III, más particularmente scyllo- o epi- isómeros.

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto sustancialmente puro, de la fórmula IV,



Fórmula IV

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 se definen como para la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los términos utilizados aquí para los radicales que incluyen "alquilo", "alcoxi", "alquenilo", "alquinilo", "hidroxilo" etc, se refieren a radicales sustituidos y no sustituidos. El término "sustituido," como se utiliza aquí, significa que uno cualquiera o más de los grupos funcionales en un átomo designado (por ejemplo, hidroxilo) se reemplaza con un grupo seleccionado proporcionando que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o radicales son permisibles solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables. "Compuesto estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Alquilo", solo o dentro de otros términos tales como "arilalquilo" significa un radical hidrocarburo saturado, monovalente que puede tener una cadena recta (es decir lineal) o una cadena ramificada. En ciertos aspectos de la invención, un radical alquilo comprende de aproximadamente 1 a 24 o 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 1 a 10, 1 a 8, 3 a 8, 1 a 6, o 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos

de radicales alquilo incluyen metilo etilo n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, pentadecilo, n-hexadecilo, heptadecilo, n-octadecilo, nonadecilo, eicosilo, dosilo, n-tetracosilo, y similares, junto con variaciones ramificadas de éstos. En ciertas modalidades de la invención un radical alquilo es un alquilo inferior C_1-C_6 que comprende o se selecciona del grupo que consiste de metilo etilo n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, tributilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, y n-hexilo. Un radical alquilo se puede sustituir opcionalmente con sustituyentes en las posiciones que no interfieren significativamente con la preparación de los compuestos de cicloxehano polialcohol y no reduce significativamente la eficacia de los compuestos. Un radical alquilo se puede sustituir opcionalmente. En ciertos aspectos, un radical alquilo se sustituye con uno a cinco sustituyentes que incluyen halo, alcoxi inferior, haloalcoxi, alquilalcoxi, haloalcoxialquilo, hidroxilo, ciano, nitro, tio, amino, amino sustituido, carboxilo, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfato, sulfóxido, carboxilo sustituido, alquilo inferior halogenado (por ejemplo CF_3), alcoxi inferior halogenado, hidròxicarbonilo, *alcoxicarbonilo inferior*, *alquilcarboniloxi inferior*, *alquilcarbonilamino inferior*, *arilo* (por ejemplo, fenilmetilo (es decir bencilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo), y heterocíclico (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo).

En aspectos de la invención, "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido por, por ejemplo, uno a cinco sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, tal como alquilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alcanoiloxi, cicloalquilo, acilo, amino, hidroxiamino, alquilamino, arilamino, alcoxiamino, aralquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carbamilo, carboxilalquilo, ceto, tioceto, tiol, alquiltiol, ariltio, aralquiltio, sulfonamida, tioalcoxi, y nitro.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada acíclico, insaturado que comprende por lo menos un enlace doble. Los radicales alquenilo pueden contener de aproximadamente 2 a 24 o 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 3 a 8 átomos de carbono y más preferiblemente aproximadamente 3 a 6 o 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo tal como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-il (alilo), prop-2-en-2-ilo, buten-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, hexen-1-ilo, 3-hidroxihexen-1-ilo, hepten-1-ilo, y octen-1-ilo, y similares. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo ($-CH=CH_2$), n-propenilo ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propenilo ($-C(CH_3)=CH_2$), y similares. Un radical alquenilo se puede sustituir opcionalmente en forma similar a alquilo.

En aspectos de la invención, "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido por, por ejemplo, uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno a dos sustituyentes, tal como alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilalcoxi, haloalcoxialquilo, alcanoilo, alcanoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aminoacilo, aminoaciloxi, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, carbamilo, ceto, tioceto, tiol, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, tioalcoxi, arilo, nitro, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, insaturado que comprende uno o más enlaces triples. Los radicales alquinilo pueden contener aproximadamente 1 a 20, 1 a 15, o 2-10 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 3 a 8 átomos de carbono y más preferiblemente aproximadamente 3 a 6 átomos de carbono. En aspectos de la invención, "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono

que tienen uno a cuatro enlaces triples. Ejemplos de radicales alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilos, tal como radicales prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, y but-3-in-1-ilo, pentinilos tales como pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, y 4-metoxipentin-2-ilo, y 3-metilbutin-1-ilo, hexinilos tales como hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, y hexin-3-ilo, y 3,3-dimetilbutin-1-ilo y similares. Este radical se puede sustituir opcionalmente en forma similar a alquilo. El término "cicloalquinilo" se refiere a grupos alquinilo cíclicos.

En aspectos de la invención, "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido por, por ejemplo, un sustituyente, tal como, alquilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aminoacilo, aminoaciloxi, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, carbamilo, ceto, tioceto, tiol, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, tioalcoxi, arilo, nitro, y similares.

El término "alquileno" se refiere a un radical lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, o 2 a 6 átomos de carbono y que tiene puntos de adhesión para dos o más enlaces covalentes. Ejemplos de tales radicales son metileno, etileno, etilideno, metiletileno, e isopropilideno.

El término "alquenileno" se refiere a un radical lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 2 a 10, 2 a 8 o 2 a 6 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace, y que tiene puntos de adhesión para dos o más enlaces covalentes. Ejemplos de tales radicales son 1,1-vinilideno (CH_2=C), 1,2-vinilideno (-CH=CH-), y 1,4-butadienilo (-CH=CH-CH=CH-).

Como se utiliza aquí, "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente flúor o cloro.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo -OH sencillo. El término "ciano" se refiere a un radical carbono que tiene de tres de cuatro enlaces covalentes unidos por un átomo de nitrógeno, en particular -CN.

El término "alcoxi" se refiere a un radical que contiene oxi lineal o ramificado que tienen un grupo funcional alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, que se pueden sustituir. Radicales alcoxi particulares son radicales "alcoxi inferior" que tienen de aproximadamente 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Un alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono incluye un radical alquilo C_1-C_6-O- en donde alquilo C_1-C_6 tiene el significado establecido aquí. Los ejemplos ilustrativos de los radicales alcoxi incluyen sin limitación metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi. Un radical "alcoxi" se puede sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes descritos aquí que incluyen átomos de alquilo (en particular alquilo inferior) para proporcionar radicales "alquilalcoxi"; átomos de halo, tal como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxi" (por ejemplo fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, y fluoropropoxi) y radicales "haloalcoxialquilo" (por ejemplo fluorometoximetilo clorometoxietilo trifluorometoximetilo difluorometoxietilo y trifluoroetoximetilo).

El término "acilo", solo o en combinación, significa un grupo carbonilo o tiocarbonilo unido a un radical seleccionado de , por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, hidrido (por ejemplo haloalquilo), alquenilo, alquinilo, alcoxi ("aciloxi" que incluye acetiloxi, butiriloxi, iso-valeriloxi, fenilacetiloxi, benzoiloxi, p-metoxibenzoiloxi, y

aciloxi sustituido tal como alcoxialquilo y haloalcoxi), arilo, halo, heterociclilo, heteroarilo, sulfinilo (por ejemplo alquilsulfinilalquilo), sulfonilo (por ejemplo alquilsulfonilalquilo), cicloalquilo, cicloalquenilo, tioalquilo, tioarilo, amino (por ejemplo, alquilamino o dialquilamino), y aralcoxi. Los ejemplos ilustrativos de radicales "acilo" son formilo, acetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromacetilo, benzoilo, trifluoroacetilo, ftaloilo, malonilo, nicotinilo, y similares.

En aspectos de la invención, "acilo" se refiere a un grupo $-C(O)R^{10}$, en donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales que tienen de aproximadamente 3 a 16 o 3 a 15 átomos de carbono y que contiene uno, dos, tres, o cuatro anillos en donde tales anillos se pueden adherir es una forma pendiente o se puede fusionar. En aspectos de la invención, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo saturado, opcionalmente sustituido que contiene 1 a 2 anillos y 3 a 7 carbonos por anillo que se puede fusionar adicionalmente con un anillo carbocíclico C_3-C_7 insaturado. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen estructuras de anillo sencillas tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y similares, o estructuras de anillo múltiples tales como adamantanilo, y similares. En ciertos aspectos de la invención los radicales cicloalquilo son radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de aproximadamente 3 a 10, 3 a 8, 3 a 6, o 3 a 4 átomos de carbono, en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo" también abarca radicales en donde los radicales cicloalquilo se fusionan con radicales arilo o radicales heterociclilo. Un radical cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente.

En aspectos de la invención, "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 (en particular 1 a 3) sustituyentes que incluyen sin limitación alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, sustituido cicloalquilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxilalquilo, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, y nitro.

El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales que comprenden aproximadamente 2 a 16, 4 a 16, 2 a 15, 2 a 10, 4 a 10, 3 a 8, 3 a 6, o 4 a 6 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles carbono-carbono, y uno, dos, tres, o cuatro anillos en donde tales anillos se pueden adherir en una forma pendiente o se pueden fusionar. En ciertos aspectos de la invención los radicales cicloalquenilo son radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de tres a siete átomos de carbono, en particular ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un radical cicloalquenilo se puede sustituir opcionalmente con grupos como se describe aquí.

El término "cicloalcoxi" se refiere a radicales cicloalquilo (en particular, radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 15, 3 a 8 o 3 a 6 átomos de carbono) adherido a un radical oxi. Ejemplos de radicales cicloalcoxi incluyen ciclohexoxi y ciclopentoxi. Un radical cicloalcoxi se puede sustituir opcionalmente con grupos como se describe aquí.

El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde tales anillos se pueden adherir juntos en una forma pendiente o se pueden fusionar. El término "fusionado" significa que un segundo anillo está presente (es decir, adherido o formado) por tener dos átomos adyacentes en común o unidos con el primer anillo. En aspectos de la

invención un radical arilo comprende 4 a 24 átomos de carbono, en particular 4 a 10, 4 a 8, o 4 a 6 átomos de carbono. El término "arilo" incluye sin limitación radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, benzociclooctenilo, benzocicloheptenilo, pentalenilo, azulenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, difenilo, aceftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo, y antracenilo, preferiblemente fenilo. Un radical arilo puede ser opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, ariloxi, aralquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquisulfonilo, sulfonamido, ariloxi y similares. Un sustituyente puede ser opcionalmente sustituido hidroxi, halo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo. En aspectos de la invención un radical arilo se sustituye con hidroxilo, alquilo, carbonilo, carboxilo, tiol, amino, y/o halo. El término "aralquilo" se refiere a un arilo o un grupo arilo sustituido unido directamente a un grupo alquilo, tal como bencilo. Otros ejemplos particulares de radicales arilo sustituidos incluyen clorobencilo, y amino bencilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo, como se definió anteriormente, adherido a un átomo de oxígeno. Grupos ariloxi de ejemplo incluyen naftiloxi, quinoliloxi, isoquinoliziniloxi, y similares.

El término "arilalcoxi" como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo adherido a un grupo alcoxi. Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletoxi, 3-naft-2-ilpropoxi, y 5-fenilpentiloxi.

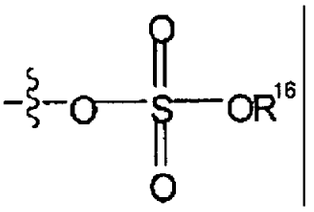
El término "aroilo" se refiere a radicales arilo, como se definió anteriormente, adherido a un radical carbonilo como se define aquí, que incluyen sin limitación benzoilo y toluoilo. Un radical aroilo se puede sustituir opcionalmente con grupos como se describe aquí.

El término "heteroarilo" se refiere a radicales aromáticos unidos a un anillo que contiene heteroátomo insaturado completamente que tienen de 3 a 15, 3 a 10, 5 a 15, 5 a 10, o 5 a 8 miembros en el anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde por lo menos un átomo en el anillo es un heteroátomo. Un radical heteroarilo puede contener uno, dos o tres anillos y los anillos se pueden adherir en una forma pendiente o se pueden fusionar. Ejemplos de radicales "heteroarilo", incluyen sin limitación, un grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, en particular, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, en particular, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo y similares; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6-miembros que contiene un átomo de oxígeno, en particular, 2-furilo, 3-furilo, y similares; un grupo heteromonocíclico de 5 a 6-miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, en particular, 2-tienilo, 3-tienilo, y similares; grupo heteromonocíclico de 5 a 6-miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, en particular, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, en particular benzoxazolilo, benzoxadiazolilo y similares;un grupo heteromonocíclico de 5 a 6-miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo y similares; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de

nitrógeno tales como benzotiazolilo, benzotiadiazolilo y similares. El término también incluye radicales en donde los radicales heterocíclico se fusionan con radicales arilo, en particular radicales bicíclico tales como benzofurano, benzotiofeno, y similares. Un radical heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con grupos como se describe aquí.

El término "heterocíclico" se refiere radicales unidos a un anillo que contiene heteroátomo saturado y parcialmente saturado que tienen de aproximadamente 3 a 15, 3 a 10, 5 a 15, 5 a 10, o 3 a 8 miembros en el anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde por lo menos un átomo en el anillo es un heteroátomo. Un radical heterocíclico puede contener uno, dos o tres anillos en donde tales anillos se pueden adherir en una forma pendiente o se pueden fusionar. Ejemplos de radicales heterocíclico saturados incluyen sin limitación un grupo heteromonocíclico de 3 a 6-miembros saturado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo]; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6-miembros saturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; y, un grupo heteromonocíclico de 3 a 6-miembros saturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo] etc. Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen sin limitación dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Radicales heterocíclicos ilustrativos incluyen sin limitación 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolindinilo, 1,3-dioxolanilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, y similares.

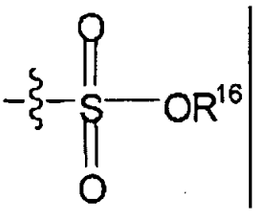
El término "sulfato", utilizado solo o ligado a otros términos, se reconoce en la técnica e incluye un grupo que se puede representar por la fórmula:



en donde R^{16} es un par de electrón, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heterocíclico, carbohidrato, péptido o derivado péptido.

El término "sulfonilo", utilizado solo o ligado a otros términos tales como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se refiere a los radicales divalentes $-SO_2-$. En aspectos de la invención en donde uno o más de R^1, R^3, R^4, R^5, o R^6 es un grupo sulfonilo, el grupo sulfonilo se puede adherir a un grupo alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, o heterocíclico, carbohidrato, péptido, o derivado péptido .

El término "sulfonato" se reconoce en la técnica e incluye un grupo representado por la fórmula:



en donde R^{16} es un par de electrón, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocíclico, carbohidrato, péptido, o derivado péptido

Ejemplos de grupos alquilo sulfonados incluyen ácido etil sulfúrico, etanosulfónico, ácido 2-aminoetan-1-ol sulfúrico, ácido 1-propanosulfónico, ácido 2-

propanosulfónico, ácido 1,2-dietanodisulfónico, ácido 1,2-etanodiol disulfúrico, ácido 1,3-propanodisulfónico, ácido 1-propanol sulfúrico, ácido 1,3-propanodiol disulfúrico, ácido 1-butanosulfónico, ácido 1,4-butanodiol disulfúrico, ácido 1,2-etanodiol disulfúrico, ácido 3-amino-1-propanosulfónico, sulfato de ácido 3-hidroxipropanosulfónico, ácido 1,4-butanosulfónico, ácido 1,4-butanodiol monosulfúrico, ácido 1-pentanosulfónico, ácido 1,5-pentanodisulfónico, ácido 1,5-pentanodiol sulfúrico, ácido 4-heptanosulfónico, trisulfato de ácido 1,3,5-heptanotriol, trisulfato de ácido 2-hidroximetil-1,3-propanodiol, trisulfato de 2-hidroximetil-2-metil-1,3-propanodiol, tetrasulfato de 1,3,5,7-heptanotetraol, pentasulfato de 1,3,5,7, 9-nonano, ácido 1-decanosulfónico, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Ejemplos de grupos cicloalquilo sulfonatados incluyen disulfato de 1,3-ciclohexanodiol, y trisulfato de 1,3,5-heptanotriol.

Ejemplos de grupos arilo sulfonatados incluyen ácido 1,3-bencenodisulfónico, ácido 2,5-dimetoxi-1,4-bencenodisulfónico, ácido 4-amino-3 -hidroxi-1-naftalenosulfónico, ácido 3,4-diamino-1-naftalenosulfónico, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Ejemplos de compuestos heterocíclico sulfonatados incluyen ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico y ácido tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido-3,4-disulfónico, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Ejemplos de carbohidratos sulfonatados son sacarosa octasulfonato, ácido 5-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-xilofuranosa-5-sulfónico o una sal de metal alcalinotérreo de éstos, 2,3-disulfato de metil-α-D-glucopiranosida, metil 4, 2, 3-disulfato de -O-bencilideno-α-D-glucopiranosida, pentasulfato de 2,3,4,3',4'-sacarosa, 2,5 -

L90

disulfato de 1,3:4,6-di-O-bencilideno-D-manitol, 2,5-disulfato de D-manitol, tetrasulfato de 2,5-di-O-bencil-D-manitol, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

El término "sulfinilo", utilizado solo o ligado a otros términos tales como alquilsulfinilo (es decir -S(O)-alquil) o arilsulfinilo, se refiere a los radicales divalentes -S(O)-.

El término "sulfóxido" se refiere al radical -S=O.

El término "amino", solo o en combinación, se refiere a un radical en donde un átomo de nitrógeno (N) se une a tres sustituyentes siendo cualquier combinación de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o sililo con la fórmula química general $-NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} pueden ser cualquier combinación de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, sililo, heteroarilo, o heterocíclico que puede ser sustituido o no sustituido. Opcionalmente un sustituyente en el átomo de nitrógeno puede ser un grupo hidroxilo (-OH) para proporcionar una amina conocida como una hidroxilamina. Los ejemplos ilustrativos de amino grupos son amino ($-NH_2$), alquilamino, acilamino, cicloamino, acicloalquilamino, arilamino, arilalquilamino, y alquilosililamino inferior, en particular metilamino, etilamino, dimetilamino, 2-propilamino, butilamino, isobutilamino, ciclopropilamino, bencilamino, alilamino, hidroxilamino, ciclohexilamino, piperidina, bencilamino, difenilmetilamino, tritilamino, trimetilsililamino, y dimetil-terc-butilsililamino.

El término "tiol" significa -SH.

El término "sulfenilo" se refiere al radical $-SR^9$ en donde R^9 no es hidrógeno. R^9 puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, sililo, heterocíclico, heteroarilo carbonilo, o carboxilo.

El término "tioalquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo funcional químico en donde un átomo de azufre (S) se une a un alquilo, que se pueden sustituir. Ejemplos de grupos tioalquilo son tiometilo tioetilo y tiopropilo.

El término "tioarilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo funcional químico en donde un átomo de azufre (S) se une a un grupo arilo con la fórmula química general $-SR^{12}$ en donde R^{12} es un grupo arilo que se pueden sustituir. Los ejemplos ilustrativos de grupos tioarilo y grupos tioarilo sustituidos son tiofenilo, para-clorotiofenilo, tiobencilo, 4-metoxi-tiofenilo, 4-nitro-tiofenilo, y para-nitrotiobencilo.

El término "tioalcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo funcional químico en donde un átomo de azufre (S) se une a un grupo alcoxi con la fórmula química general $-SR^{13}$ en donde R^{13} es un grupo alcoxi que se pueden sustituir. En aspectos de la invención un "grupo tioalcoxi" que tiene 1-6 átomos de carbono y se refiere a un grupo -S-(O)-alquilo C_1-C_6 en donde alquilo C_1-C_6 tiene el significado como se definió anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de un grupo tioalcoxi lineal o ramificado o radical que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, también conocido como un tioalcoxi C_1-C_6, incluyen tiometoxi y tioetoxi.

El término "carbonilo" se refiere a un radical carbono que tiene dos de los cuatro enlaces covalentes unidos con un átomo de oxígeno.

L92

El término "carboxilo", solo o en combinación, se refiere a -C(O)OR^{14}- en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o un anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente. En aspectos de la invención, los grupos carboxilo son en una forma esterificada y pueden contener como un grupo esterificante grupos alquilo inferior. En aspectos particulares de la invención, -C(O)OR^{14} proporciona un éster o un derivado aminoácido. Una forma esterificada también se refiere particularmente aquí como un "éster carboxílico". En aspectos de la invención un "carboxilo" puede ser sustituido, en particular sustituido con alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más de amino, amina, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, o un heterocíclico. En aspectos particulares de la invención, es metoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-alcoxicarbonilo tal como terc-butoxicarbonilo, arilmetioxicarbonilo que tienen uno o dos radicales arilo que incluyen sin limitación fenilo opcionalmente sustituido por, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halo, y/o nitro, tal como benciloxicarbonilo, metoxibenxiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilterc-butilcarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, difenilmetoxi-carbonilo, benzhidroxicarbonilo, di-(4-metoxifenil-metoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, o 2-trifenilsililetoxicarbonilo. Grupos carboxilo adicionales en la forma esterificada son grupos sililoxicarbonilo que incluyen sililoxicarbonilo orgánico. El silicio sustituyente en tales compuestos puede ser sustituido con alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxi (por ejemplo metoxi), y/o halo (por ejemplo cloro). Ejemplos de silicio sustituyentes incluyen trimetilsililo y dimetilterc-butilsililo.

El término "carboxamida", solo o en combinación, se refiere a radicales amino, monoalquilamino, dialquilamino, monocicloalquilamino, alquilcicloalquilamino, y

193

dicicloalquilamino, adheridos a uno o dos enlaces no compartidos en un grupo carbonilo.

El término "nitro" significa -NO_2-.

Un radical en un compuesto polialcohol ciclohexano puede ser sustituido con uno o más sustituyentes evidentes a una persona experta en la técnica que incluyen sin limitación grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanoilo, alquileno, alquenileno, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquileno, haloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alcoxialquilo, arilo, alquilarilo, haloalcoxi, haloalqueniloxi, heterocíclico, heteroarilo, sulfonilo, sulfenilo, alquilsulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, amino, oxi, halo, azido, tio, ciano, hidroxilo, fosfonato, fosfinato, tioalquilo, alquilamino, arilamino, arilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, heteroariloxi, heteroariloxilalquilo, arilacetamidoilo, ariloxi, aroilo, aralcanoilo, aralcoxi, ariloxialquilo, haloariloxialquilo, heteroaroilo, heteroaralcanoilo, heteroaralcoxi, heteroaralcoxialquilo, tioarilo, ariltioalquilo, alcoxialquilo, y acilo. En modalidades de la invención, los sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, alquinilo, halo, amino, tio, oxi, y hidroxilo.

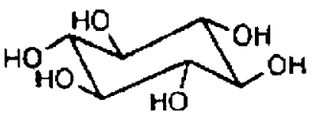
Mientras amplias definiciones de compuestos polialcohol ciclohexano se describen aquí para uso en la presente invención, ciertos compuestos de fórmula I, II, III o IV puede ser más particularmente descritos. En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto aislado, en particular puro, más particularmente sustancialmente puro, de la fórmula I, en donde X es un radical de scyllo-inositol, epi-inositol o a configuración isómero de éstos, en donde

(a) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, o

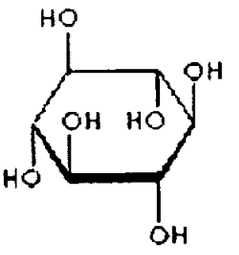
(b) uno o más de, dos o más de, o tres o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente opcionalmente alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, silitio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un hidroxilo.

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto scyllo-ciclohexanohexol, en particular scyllo-inositol puro o sustancialmente puro. El compuesto "scyllo-inositol" también se refiere aquí como AZD-103 o ELND005.

Un "compuesto scyllo-ciclohexanohexol" incluye los compuestos que tiene la estructura de la fórmula Va o Vb:



Va



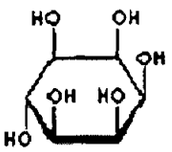
Vb

En modalidades, un compuesto scyllo-ciclohexanohexol, sal, o derivado de éste, en particular un compuesto scyllo-ciclohexanohexol puro o sustancialmente puro, se

utiliza en las formulaciones, forma de dosificaciones, métodos y usos descritos aquí. Un compuesto scyllo-ciclohexanohexol incluye un compuesto de la fórmula Va o Vb en donde uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo se reemplazan por sustituyentes, en particular sustituyentes univalentes, con retención de configuración. Los sustituyentes adecuados incluyen sin limitación hidrógeno, alquilo, acilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, $-NHR^1$ en donde R^1 es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-PO_3H_2$; $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$; y $-OR^3$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, o $-SO_3H$. En aspectos de la invención, un compuesto scyllo-ciclohexanohexol no incluye scyllo-ciclohexanohexol sustituido con uno o más grupo fosfato.

Aspectos particulares de la invención utilizan compuestos scyllo-ciclohexanohexol de la fórmula Va o Vb en donde uno o más de los grupos hidroxilo se reemplaza con alquilo, acilo, alquenilo, $-NHR^1$ en donde R^1 es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$; y $-OR^3$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, o $-SO_3H$, más particularmente $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$ o $-SO_3H$. En modalidades de la invención, un compuesto epi- ciclohexanohexol, sal, o derivado de éstos, en particular un compuesto epi-ciclohexanohexol puro o sustancialmente puro, se utiliza en las formulaciones, forma de dosificaciones, métodos y usos descritos aquí

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto epi-ciclohexanohexol, en particular un compuesto epi-ciclohexanohexol puro o sustancialmente puro. Un "compuesto epi-ciclohexanohexol" incluye los compuestos que tienen la estructura base de fórmula VI:



VI

Un compuesto epi-ciclohexanohexol incluye un compuesto de la fórmula VI en donde uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo se reemplazan mediante sustituyentes, en particular sustituyentes univalentes, con retención de configuración. Los sustituyentes adecuados incluyen sin limitación hidrógeno, alquilo, acilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, $-NHR^1$ en donde R^1 es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-PO_3H_2$; $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$; y $-OR^3$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, o $-SO_3H$.

Aspectos particulares de la invención utiliza compuestos epi-ciclohexanohexol de la fórmula VI en donde uno o más de los grupos hidroxilo se reemplaza con alquilo, acilo, alquenilo, $-NHR^1$ en donde R^1 es hidrógeno, acilo, alquilo o $-R^2R^3$ en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan acilo o alquilo; $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$; y $-OR^3$ en donde R^3 es hidrógeno, alquilo, o $-SO_3H$, más particularmente $-SR^4$ en donde R^4 es hidrógeno, alquilo, o $-O_3H$ o $-SO_3H$.

En aspectos de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es epi-ciclohexanohexol (es decir, epi-inositol), en particular puro o sustancialmente puro epi-inositol. En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto aislado, en particular puro, más particularmente, sustancialmente puro, de la fórmula II en donde

(a) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, o

(b) uno o más de, dos o más de, o tres o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente opcionalmente alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un hidroxilo.

En aspectos particulares de la invención, un compuesto polialcohol ciclohexano no incluye un compuesto de la fórmula I o II en donde (a) cuando uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo o flúor, más de 4 de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, (b) cuando uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es amino o azida, más de cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, (c) cuando dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son amino, más de tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y (d) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son isopropilideno.

En algunos aspectos de la invención, un compuesto polialcohol ciclohexano se utiliza cuando uno o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, alcoxi, o halo, y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es hidrógeno.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde el hidrógeno en una o más de posiciones 1, 2, 3, 4, 5, o 6 de fórmula I o II se sustituye con un radical descrito aquí para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6, que incluyen opcionalmente alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, alquileno,

alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular opcionalmente alquilo sustituido, alquenilo, alcoxi, amino, imino, tiol, nitro, ciano, halo, o carboxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde uno o más de, dos o más de, o tres o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonato, sulfóxido, sulfato, nitro, ciano, isocianato, tioarilo, tioalcoxi, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, Cl, I, Br, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto aislado, en particular puro, más particularmente, sustancialmente puro, de la fórmula I o II en donde uno o más de, dos o más de, o tres o más de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, aciloxi, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonato, sulfóxido, sulfato, isocianato, tioarilo, tioalcoxi, seleno, sililo, sililoxi, silitio, arilo, aroilo, ariloxi, arilalcoxi C_1-C_6, acetilo, heteroarilo, heterocíclico, amino, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, nitro, ciano, halo (por ejemplo, Cl, I, o Br), carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un hidroxilo. En aspectos particulares, (a) cuando uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o

R^6 son alquilo o flúor no más de 4 de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, (b) cuando uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es amino no más de cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, (c) cuando dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son amino, no más de tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, y (d) R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 no son isopropilideno.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es hidroxilo en una posición ecuatorial, por lo menos uno, dos, tres, o cuatro de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfenilo, sulfonilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br, y los otros de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es hidroxilo en una posición ecuatorial, por lo menos dos de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6,

alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br, y los otros de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde por lo menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y uno, dos, tres o cuatro o más de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilCpCβalcoxi, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde por lo menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y dos o más de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, o aciloxi, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, amino, imino, ciano, isocianato, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, halo, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, y carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde por lo menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y tres o más de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde por lo menos tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y uno, dos, o tres de los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde por lo menos cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, y uno o dos de los otros de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, alquenilo,

alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfonato, sulfenilo, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, y R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida. En modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, imino, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfóxido, sulfato, tioalcoxi, tioarilo, carboxilo, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, en particular alcoxi, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfóxido, sulfato, tioalcoxi, carboxilo, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida. En una modalidad particular, R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilo, ariloxi, arilalcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, y éster carboxílico, en particular alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno

C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilalcoxi C_1-C_6, Cl, I, o Br.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I o II en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo, y R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida. En modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquileno C_2-C_6, alquenileno C_2-C_8, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, cicloalcoxi C_3-C_8, arilo, ariloxi, arilalcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, y éster carboxílico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son cada uno independientemente:

(a) alquilo con 1 a 24 átomos de carbono, en particular 1 a 10 o 1 a 6 átomos de carbono;

(b) cicloalquilo con 3 a 16 átomos de carbono, en particular 3 a 10 o 3 a 6 átomos de carbono;

(c) alquenilo con 2 a 24 átomos de carbono, en particular 2 a 10 o 2 a 6 átomos de carbono;

(d) cicloalquenilo con 4 a 16 átomos de carbono, en particular 4 a 10 o 4 a 6 átomos de carbono;

(e) arilo con 4 a 24 átomos de carbono, en particular 4 a 10, 4 a 8, o 6 o átomos de carbono;

(f) aralquilo, alcarilo, aralquenilo, o alquenilarilo;

(g) grupo heterocíclico que comprenden 3 a 10, en particular 3 a 8 o 3 a 6 miembros en el anillo y por lo menos un átomo se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre;

(h) alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 3 átomos de carbono en particular metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi o terc-butoxi, especialmente metoxi, o

(i) halo, en particular flúor, cloro, o bromo, especialmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2 es hidroxilo y uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente metilo etilo propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, eicosilo, docosilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, terc-butoxi, cloro, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, alilo, propenilo, octadienilo, octenilo, decenilo, dodecenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, octadecenilo, octadecadienilo, nonadecenilo, octadecatrienilo, arachidonilo, ciclopentenilo,

cicopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, bifenilo, terfenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, piridilo, furilo, o tiazolilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1 es hidroxilo y uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente metilo etilo propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, eicosilo, docosilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, terc-butoxi, cloro, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, alilo, propenilo, octadienilo, octenilo, decenilo, dodecenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, octadecenilo, octadecadienilo, nonadecenilo, octadecatrienilo, arachidonilo, ciclopentenilo, cicopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, bifenilo, terfenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, piridilo, furilo, o tiazolilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde uno o dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 are carboxilo, carbamilo, sulfonilo, o un heterocíclico que comprenden un átomo de N, más particularmente N-metilcarbamilo, N-propilcarbamilo, N-cianocarbamilo, aminosulfonilo, isoxazolilo, imidazolilo, y tiazolilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2 es hidroxilo; y R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3, aroilo C_6-C_{10}, heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, hidroxilo, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, -

$Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}; dado que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 no son all hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2 es hidroxilo; uno de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 es hidroxilo; y cuatro de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3, aroilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, - $Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2 es hidroxilo; dos de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo; y tres de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3 , aroilo C_6-C_{10}, heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano,

halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, - $Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, - PO_3H, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, - $S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo y C_6-C_{10} heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV en donde R^2 es hidroxilo; tres de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 es hidroxilo; y dos de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3 , aroilo C_6-C_{10}, heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, alciloxi C_1-C_6 $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, - $Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$) $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, - $C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y - $S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV en donde R^2 es hidroxilo; cuatro de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo; y uno de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, cicloalcoxi C_3-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alcoxi C_1-C_3, aroilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_6-C_{10}, heterocíclico C_3-C_{10}, alcilo C_1-C_6, alciloxi C_1-C_6 $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, - $Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, -

$C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV en donde uno de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 es alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acilo C_1-C_6, halo, oxo, $=NR^7$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, o $-SO_2R^7$, en donde R^7R^8 son como se definió anteriormente; y no más de cuatro del resto de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV en donde dos de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acilo C_1-C_6, halo, oxo, $=NR^7$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, o $-SO_2R^7$, en donde R^7R^8 son como se definió anteriormente; y no más de tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV en donde tres de R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, halo, oxo, $=NR^7$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7, o $-SO_2R^7$, en donde R^7R^8 son como se definió anteriormente; y no más de dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno,

alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, alcoxi, acetilo, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo).

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son *hidroxilo*, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 *son independientemente hidrógeno*, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, alcoxi, acetilo, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con

alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo).

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, alcoxi, acetilo, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular *alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente* metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo).

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo,

cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, silíltio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, alcoxi, acetilo, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo).

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo).

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III ó IV en donde uno, dos, o tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente - OR^{15} en donde R^{15} es alquilo, alquenilo, alquinilo,

alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfmilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, silíltio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida o un carbohidrato. En un aspecto, en donde uno, dos, o tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente -OR^{15} en donde R^{15} es alquilo C_1-C_6, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En compuestos polialcohol ciclohexano seleccionados de la fórmula I, II, III o IV, por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 is -OR^{20} en donde R^{20} es -CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden *sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo,* haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es -OR^{20} en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, H, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más

particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es $-OR^{20}$ en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En modalidades particulares de la invención, R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es $-OR^{20}$ en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente

CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En modalidades particulares de la invención, R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es $-OR^{20}$ en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En modalidades particulares de la invención, R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es $-OR^{20}$ en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, que se pueden sustituir con alquilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo sustituido (por ejemplo alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquilo), ciano, amino, nitro, o cicloalquilo, más particularmente CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2, CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o un cicloalquilo de 3-4 miembros (por ejemplo ciclopropilo). En modalidades particulares de la invención, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es $-OR^{20}$ en donde R^{20} es CF_3, CF_3CF_2, CF_3CH_2, CH_2NO_2,

CH_2NH_2, $C(CH_2)_3$, o ciclopropilo. En otra modalidad particular de la invención, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV, en donde dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es alcoxi opcionalmente sustituido; y el resto de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 si cualquiera se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, alciloxi C_1-C_6 hidroxilo, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10}-alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV, en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; y uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es alcoxi C_1-C_6; por ejemplo por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es metoxi. En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula IV, en donde dos, tres, o cuatro de R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; R^1 es alcoxi opcionalmente sustituido; y el resto de R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, hidroxilo, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, -

$S(O)_2NHR^7$, y - $S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquiloC_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula IV, en donde R' es alcoxi C_1-C_6; y R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo; por ejemplo R^1 es metoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con alquilo, en particular alquilo C_1-C_6, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo) que se pueden sustituir. En modalidades particulares cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son

hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un haloalcoxialquilo, en particular fluorometoximetilo clorometoxietilo trifluorometoximetilo difluorometoxietilo o trifluoroetoximetilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es alcoxi sustituido, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi sustituido con alquilo, en particular alquilo inferior, más particularmente alquilo C_1-C_3.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1 -6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6

son hidroxilo y R^5 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

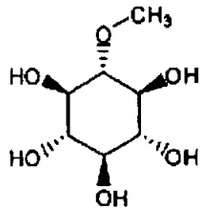
En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es alcoxi, en particular alcoxi que tiene de aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi y terc-butoxi, sustituido con halo (por ejemplo, flúor, cloro o bromo). En modalidades particulares R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, o fluoropropoxi.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es metil-scyllo- inositol



En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es $-C(O)OR^{14}$

en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o un anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un éster carboxílico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un éster carboxílico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, CpC_6 alcoxi, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es un éster carboxílico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es un éster carboxílico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^6 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^5 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

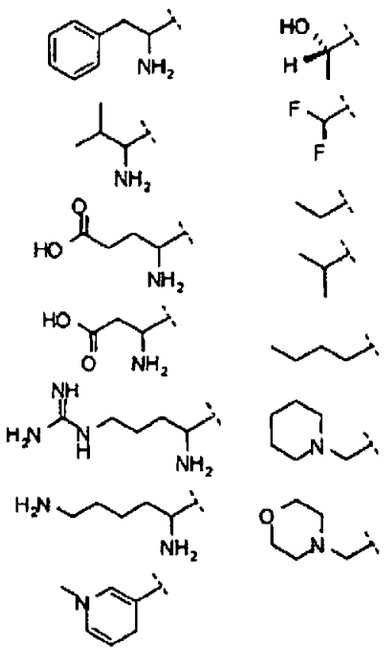
En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^4 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^3 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es

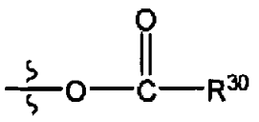
hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^2 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es un éster carboxílico. En aspectos de la invención, R^1 es $-C(O)OR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, tiol, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioarilo, tioalcoxi, o u anillo heterocíclico, que se puede sustituir opcionalmente, en particular sustituido con alquilo sustituido con uno o más de alquilo, amino, halo, alquilamino, arilo, carboxilo, arilo, o un heterocíclico. En modalidades particulares, R^{14} se selecciona para proporcionar un derivado aminoácido o un derivado de éster. En modalidades preferidas de la invención R^{14} es uno de los siguientes:



En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde uno, dos o tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente:



en donde R^{30} es alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde por lo menos uno, dos, tres o cuatro de

R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo, halo, alcoxi, sulfonilo, sulfinilo, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, carboxilo, en particular alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es cada uno independientemente -CH_3, -OCH_3, F, N_3, NH_2, SH, NO_2, CF_3, OCF_3, SeH, Cl, Br, I o CN con la condición que cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6, y más particularmente R^2 o R^3, se selecciona del grupo que consiste de -CH_3, -OCH_3, CF_3, F, SeH, Cl, Br, I y CN.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 se seleccionan del grupo que consiste de -CH_3, -OCH_3, CF_3, F, -NO_2, SH, SeH, Cl, Br, I y CN.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV, en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; y uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es cada uno independientemente seleccionado del grupo CH_3, OCH_3, NO_2, CF_3, OCF_3, F, Cl, Br, I y CN.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV, en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son

hidroxilo; y uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 se selecciona de CH_3, OCH_3, NO_2, CF_3, OCF_3, F, Cl, Br, I y CN.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son alquilo inferior, especialmente metilo etilo butilo, o propilo, preferiblemente metilo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son cicloalquilo inferior, especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, silíltio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde tres de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, silíltio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo, los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, aroilo, heteroarilo, heterocíclico, acilo, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfonato, sulfinilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, tioalcoxi, tioarilo, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, sililo, sililoxi, sililtio, carboxilo, éster carboxílico, carbonilo, carbamoilo, o carboxamida, especialmente alquilo, amino, imino, azido, tiol, tioalquilo, nitro, tioalcoxi, ciano, o halo, preferiblemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, acetilo, halo, o éster carboxílico, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula III o IV, en donde dos, tres, cuatro o cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es halo; y el resto de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6, si cualquiera, son independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, alciloxi C_1-C_6 $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, $-CO_2R^7$, oxo, $-PO_3H$ $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $- S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclicoC_3-C_{10} B.

En todavía otro aspecto, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de fórmula III o IV, en donde cuatro de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 son hidroxilo; uno de R^1,

R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es halo; y uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1C_6, alqueniloxi C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, acilo C_1-C_6, alciloxi C_1-C_6 hidroxilo, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$-, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, $-Si(RP^{7P})B_{3B}$, $-CO_2R^7$, oxo, -PO_3H $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NHS(O)_2R^7$, $-S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2NHR^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, cicloalquenilo C_4-C_{10}, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_3, heteroarilo C_6-C_{10} y heterocíclico C_3-C_{10}, y por lo menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, o R^6 es halo.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde cinco de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 son hidroxilo y los otros de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y/o R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxilo y R^6 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 son hidroxi 1 y R^6 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^6 son hidroxilo y R^5 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es

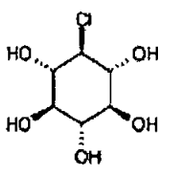
halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^3, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^4 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^1, R^2, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^3 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^2 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto de la fórmula I, II, III o IV en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es halo, en particular flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro. En una modalidad particular de la invención, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son hidroxilo y R^1 es cloro.

En modalidades de la invención, el compuesto polialcohol ciclohexano es 1-cloro-1-desoxi- scyllo-inositol.



Los compuestos polialcohol ciclohexano utilizados en la invención se pueden preparar utilizando reacciones y métodos generalmente conocidos por una persona

medianamente versada en la técnica, teniendo en cuenta este conocimiento y la descripción de esta solicitud. Las reacciones se desarrollan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales utilizados adecuados que sean efectuadas las reacciones. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en los compuestos debe ser consistente con las etapas de reacción propuestas. Esto algunas veces requiere modificación del orden de las etapas sintéticas o selección de un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Se reconocerá que otra consideración principal en el desarrollo de una ruta sintética es la selección del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas para los técnicos expertos es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley y Sons, 1991).

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de compuestos polialcohol ciclohexano están disponibles de proveedores comerciales tales como the Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), Sigma (St. Louis, Mo.), o Lancaster Synthesis Inc. (Windham, N.H.) o se preparan por métodos bien conocidos por una persona medianamente versada en la técnica, siguiendo los procedimientos descritos en tales referencias como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; *Rodd's Chemistry of Carbon Compunds*, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Ractions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991 ; March J.: *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y.; and Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989.

Los materiales de partida, intermedios, y compuestos polialcohol ciclohexano puede se aíslan y purifican utilizando técnicas convencionales, tal como precipitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Los compuestos pueden ser caracterizados utilizando métodos convencionales, que incluyen métodos espectroscópicos y constantes físicas, en particular HPLC.

Los compuestos polialcohol ciclohexano que son básicos en naturaleza pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con varios ácidos inorgánico y orgánicos. En la práctica es deseable primero aislar un compuesto polialcohol ciclohexano a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente no aceptable y luego convertir la última el compuesto base libre mediante un tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre a una sal de adición ácida farmacéuticamente adecuada. La sales de adición ácida de los compuestos base se preparan fácilmente al tratar el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico escogido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Luego de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Los compuestos polialcohol ciclohexano que son acídicos en naturaleza son capaces de formas sales base con varios cationes farmacéuticamente aceptables. Estas sales se pueden preparar mediante técnicas convencionales al tratar los compuestos acídicos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y luego evaporar la solución resultante hasta secado, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, se pueden preparar al mezclar soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos acídicos y el alcóxido de metal álcali deseado juntos y luego evaporar la solución resultante hasta secado en la misma forma como anteriormente. En cualquier caso, las

cantidades estequiométricas de los reactivos se emplean típicamente para asegurar la terminación de la reacción y rendimientos de producto máximos.

Los compuestos scyllo-polialcohol ciclohexano se pueden preparar utilizando procesos convencionales o se pueden obtener de fuentes comerciales. Por ejemplo, compuestos scyllo-polialcohol ciclohexano se pueden preparar utilizando procesos químicos y/o microbiológicos. En aspectos de la invención, un scyllo-inositol se produce utilizando etapas de procesos descritos por M. Sarmah and Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999- 100, Husson, C, et al, Carbohyrate Research 307 (1998) 163-165; Anderson R. and E.S. Wallis, J. American Chemical Society (US), 1948, 70:2931-2935; Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23:329-330; Chung, S.K. et al., Bioorg Med Chem. 1999, 7(11):2577-89; or Kiely D.E., and Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90:3289-3290; descrito en JP09-140388, DE 3,405,663 (Patente Merck GMBH), JP04-126075, JP05-192163, o WO06109479, o descrito en WO0503577, US20060240534, EP1674578, JP9140388, JP09140388, JP02-184912, JP03-102492 (Hokko Chemical Industries). En aspectos particulares de las composiciones y métodos de la invención, un scyllo-inositol se prepara utilizando las etapas de proceso químico descritas en Husson, C, et al, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165. En otros aspectos de las composiciones y métodos de la invención, un scyllo-inositol se prepara utilizando etapas de proceso microbiano similares a aquellas descritas en WO05035774 (EP1674578 y US20060240534) JP2003102492, o JP09140388 (Hokko Chemical Industries). Los derivados se pueden producir al mediante introducción dentro de un scyllo-ciclohexanohexol utilizando métodos bien conocidos por una persona medianamente versada en la técnica.

En aspectos de la invención, un epi-inositol se puede preparar utilizando procesos químicos y/o microbianos. Por ejemplo, un epi-inositol se puede preparar por

el proceso descrito por V. Pistara (Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000), Magasanik B., and Chargaff E. (J Biol Chem, 1948, 174:173188), Patente US No. 7,157,268, o en la Solicitud Publicada PCT No. WO0075355. Los derivados se pueden producir al introducir sustituyentes dentro de un epi-inositol utilizando métodos bien conocidos por una persona medianamente versada en la técnica. Un compuesto polialcohol ciclohexano puede comprender adicionalmente un portador, que incluye sin limitación uno o más de un polímero, carbohidrato, péptido o derivado de estos. Un portador puede ser sustituido con sustituyentes descritos aquí que incluyen sin limitación uno o más grupos alquilo, amino, nitro, halógeno, tiol, tioalquilo, sulfato, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfóxido, hidroxilo. Un portador puede estar directa o indirectamente adherido covalentemente a un compuesto de la invención. En aspectos de la invención el portador es un aminoácido que incluyen alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina, o asparagina. En otros aspectos el portador es un péptido que incluyen alanil-alanilo, prolil-metionilo, o glicil-glicilo.

Un portador también incluye una molécula que objetiva un compuesto de la invención a un tejido u órgano particular. En particular, un portador puede facilitar o mejorar el transporte de un compuesto de la invención al cerebro mediante transporte pasivo o activo.

Un "polímero" como se utiliza aquí se refiere a moléculas que comprenden dos o más subunidades de monómeros que pueden ser subunidades repetidoras idénticas o subunidades repetidoras diferentes. Un monómero generalmente comprende una estructura simple, molécula de bajo peso molecular que contiene carbono. Los polímeros se pueden sustituir opcionalmente. Ejemplos de polímeros que se pueden utilizar en la presente invención son vinilo, acrilo, estireno, polímeros derivados de carbohidrato, polietilenglicol (PEG), polioxietileno, polimetilenglicol, poli-

trimetilenglicoles, polivinilpirrolidona, polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, y copolímeros, sales, y derivados de éstos. En aspectos particulares de la invención, el polímero es poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1- propanosulfónico); poli(ácido 2-acrilamido-2-metil,-1-propanosulfónico -coacrilonitrilo, poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico -co-estireno), poli(ácido vinilsulfónico); poli(ácido sodio 4- estirenosulfónico); y sulfatos y sulfonatos derivados de los mismos; poli(ácido acrílico), poli(metilacrilato), poli(metil metacrilato), y polivinil alcohol).

Un "carbohidrato" como se utiliza aquí se refiere a un polihidroxialdehído, o polihidroxicetona y derivados de éstos. Los carbohidratos más simples son are monosacáridos, aldehídos y cetonas con cadenas rectas pequeñas con muchos grupos hidroxilo agregados, usualmente uno en cada carbono excepto el grupo funcional. Ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, arabinosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, treosa, xilosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, aldohexosa, fructosa, cetohexosa, ribosa, y aldopentosa. Otros carbohidratos se componen de unidades de monosacárido, que incluyen disacáridos, oligosacáridos, o polisacáridos, dependiendo del número de unidades de monosacárido. Los disacáridos se componen de dos unidades de monosacárido unidas por un enlace glicosídico covalente. Ejemplos de disacáridos son sacarosa, lactosa, y maltosa. Los oigosacáridos y polisacáridos, se componen de cadenas más largas de unidades de monosacárido unidas juntas mediante enlaces glicosídicos. Los oligosacáridos generalmente contienen entre 3 y 9 unidades de monosacárido y los polisacáridos contienen más de 10 unidades de monosacárido. Un grupo carbohidrato puede ser sustituido en uno dos, tres o cuatro posiciones, diferentes de la posición del enlace a un compuesto de la fórmula I, II, III o IV. Por ejemplo, un carbohidrato puede ser sustituido con uno o más alquilo, amino, nitro, halo, tiol, carboxilo, o grupos hidroxilo, que son opcionalmente sustituidos. Carbohidratos sustituidos ilustrativos son glucosamina o galactosamina.

En aspectos de la invención, el carbohidrato es un azúcar, en particular una hexosa o pentosa y puede ser una aldosa o una cetosa. Un azúcar puede ser un miembro de las series D o L y puede incluir amino azúcares, desoxi azúcares, y sus derivados de ácido urónico. En modalidades de la invención en donde el carbohidrato es una hexosa, la hexosa se selecciona del grupo que consiste de glucosa, galactosa, o manosa, o residuos de azúcar hexosa sustituidos tales como un residuo de azúcar amino tal como hexosamina, galactosamina, glucosamina, en particular D-glucosamina (2-amino-2-doexi-D-glucosa) o D-galactosamina (2-amino-2-desoxi-D-galactosa). Azúcares de pentosa adecuados incluyen arabinosa, fucosa, y ribosa.

El término "carbohidrato" también incluye glicoproteínas tales como lectinas (por ejemplo concanavalina A, aglutinina del germen de trigo, aglutinina de maní, seromucoide, y orosomucoide) y glicolípidos tales como cerebrosida y gangliosida.

Un "péptido" para uso con un portador en la práctica de la presente invención incluye uno, dos, tres, cuatro, o cinco o más aminoácidos covalentemente ligados a una unión de péptido. Un péptido puede comprender uno o más aminoácidos de ocurrencia natural, y análogos, derivados, y congéneres de éstos. Un péptido se puede modificar al incrementar su estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad, etc. "Análogo de péptido" y "derivado de péptido" como se utiliza aquí incluye moléculas que imitan la estructura química de un péptido y conservan las propiedades funcionales del péptido, En aspectos de la invención el portador es un aminoácido tal como alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina, histidina, o asparagina. En otros aspectos el portador es un péptido tal como alanil-alanilo, prolil-metionilo, o glicil-glicilo. En todavía otros aspectos, el portador es un polipéptido tal como albúmina, antitripsina, macroglobulina,

haptoglobina, caeruloplasma, transferrina, α- o β-lipoproteína, β- o γ- globulina o fibrinógeno.

Se conocen en la técnica métodos para diseñar análogos, derivados e imitadores de péptidos. Por ejemplo, ver Farmer, P. S. in Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, New York, 1980, vol. 10, pp. 119-143; Ball. J. B. and Alewood, P. F. (1990) J Mol. Recognición 3:55; Morgan, B. A. and Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; and Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10:270. Ver también Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" in Taylor, M. D. and Amidon, G. L. (eds.) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism, Chapter 17; Smith, A. B. 3rd, et al. (1995) J. Am. Chem. Soc. 1 17:11113-1 1 123; Smith, A. B. 3rd, et al. (1994) J. Am. Chem. Soc. 116:9947-9962; and Hirschman, R., et al. (1993) J. Am. Chem. Soc. 115: 12550-12568.

Ejemplos de análogos de péptido, derivados y peptidomiméticos incluyen péptidos sustituidos con una o más moléculas de benzodiazepina (ver, por ejemplo, G. L. et al. (1993) Science 260:1937-1942), péptidos con enlaces de amida metilados y péptidos "retro-inversos" (ver Patente U.S. No. 4,522,752 de Sisto).

Ejemplos de derivados de péptido incluyen péptidos en los cuales la cadena lateral de aminoácido, la estructura de péptido, o el amino o carboxi terminal se ha derivado (por ejemplo, compuestos peptídicos con enlaces de amida metilados).

El término mimético, y en particular, peptidomimético, pretende incluir isosteres. El término "isostere" se refiere a una estructura química que se puede sustituir por una segunda estructura química porque la conformación estérica de una primera estructura se ajusta a un sitio de unión específico para la segunda estructura. El término incluye

específicamente modificaciones de la retro estructura del péptido (es decir, miméticos de enlace amida) bien conocida por aquellos expertos en la técnica. Tales modificaciones incluyen las modificaciones de nitrógeno de amida, el alfa-carbono, la carbonilamida, el reemplazo completo de la unión de amida, extensiones, supresiones o reticulaciones de estructura. Otros ejemplos de isosteres incluyen péptidos sustituidos con una o más moléculas de benzodiazepina (ver, por ejemplo, James, G. L. et al. (1993) Science 260:1937-1942).

Otras modificaciones posibles incluyen una sustitución N-alquilo (o arilo) ([CONR]), la reticulación de estructura para construir lactamas y otras estructuras cíclicas, la sustitución de todos los aminoácidos D para todos los aminoácidos L dentro del compuesto (compuestos "inversos") o la incorporación de aminoácidos retro-inversos ([NHCO]). Por "inverso" se significa reemplazar los aminoácidos L de una secuencia de aminoácidos D, y por "retro-inverso" o "enanito-retro" se significa reversar la secuencia de los aminoácidos ("retro") y reemplazar los aminoácidos L con aminoácidos D. Por ejemplo, si el péptido padre es Thr-Ala-Tyr, la forma retro modificada es Tyr-Ala-Thr, la forma inversa es thr-ala-tyr, y la forma retro-inversa es tyr-ala-thr (las letras minúsculas se refieren a los aminoácidos D). Comparado con el péptido padre, el péptido retro-inverso tiene una estructura inversa aunque retiene sustancialmente la conformación espacial original de las cadenas laterales, que resultan en un isómero retro-inverso con una topología que se semeja cercanamente al péptido padre. Ver Goodman et al. "Perspectives in Peptide Chemistry" pp. 283-294 (1981). Ver también Patente U.S. No. 4,522,752 de Sisto para la descripción adicional de péptidos "retro-inverso".

El péptido se puede unir a un compuesto de la invención a través de un grupo funcional en la cadena lateral de ciertos aminoácidos (por ejemplo serina) u otros

grupos funcionales adecuados. En las modalidades de la invención el portador puede comprender cuatro o más aminoácidos con grupos unidos a tres o más de los aminoácidos a través de los grupos funcionales sobre las cadenas laterales. En otra modalidad, el portador es un aminoácido, en particular un derivado de sulfonato de un aminoácido, por ejemplo ácido citéico.

Los "trastornos y/o enfermedades", "trastorno(s)", y "enfermedad(es)" se utilizan intercambiablemente aquí e incluyen una condición caracterizada por el pliegue de la proteína anormal o la agregación o la formación de amiloide anormal, sedimentación, acumulación o persistencia, o las interacciones de lípido amiloide. En algunos aspectos, el término incluye condiciones caracterizadas por el pliegue o la agregación de proteína anormal o la formación de amiloide, la sedimentación, acumulación o persistencia. En aspectos particulares, la enfermedad es una afección del sistema nervioso central o periférico u órgano sistémico. En aspectos más particulares los términos incluyen condiciones asociadas con la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia del amiloide o las fibrilas amiloides, que comprenden una proteína amiloide que comprende o se selecciona del grupo que consiste de amiloide Aβ, amiloide AA, amiloide AL, amiloide IAPP, amiloide PrP, microglobulina amiloide α_2, transtiretina, prealbúmina, y procalcitonina, especialmente amiloide Aβ y amiloide IAPP. Un trastorno y/o enfermedad puede ser una condición donde sea deseable disociar las proteínas agregadas anormalmente y/o disolver o afectar el amiloide o la fibrila amiloide preformada o pre-depositada.

En ciertos aspectos de la invención la enfermedad es una amilidosis. "Amiloidosis" se refiere a un grupo diverso de enfermedades de origen adquirido o hereditario y se caracteriza por la acumulación de uno o varios diferentes tipos de fibrilas de proteína con propiedades similares denominadas amiloide. El amiloide se

puede acumular en un órgano único o se puede dispersar a través del cuerpo. La enfermedad puede originar serios problemas en las áreas afectadas, que pueden incluir el corazón, cerebro, riñones y tracto digestivo. La composición fibrilar de los depósitos amiloides es una característica identificante de varias enfermedades amiloides. Los depósitos intracerebrales y cerebrovasculares compuestos principalmente de fibrilas del péptido beta amiloide (β-AP) son características de la enfermedad de Alzheimer (tanto las formas familiar como esporádicas); el péptido de proteína amiloide islote (IAPP; amilina) es característico de las fibrilas en los depósitos amiloides de células islotes pancreáticas asociadas con la diabetes tipo II; y, la microglobulina β-2 es un componente principal de los depósitos amiloides que se forman como una consecuencia del tratamiento de hemodiálisis de largo plazo. Las enfermedades asociadas a priones, tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de tembladera de las ovejas, encefalitis espongiforme bovina, y las similares se caracterizan por la acumulación de una forma resistente a proteasa de una proteína prion (designada como AScr ro PrP-27).

Ciertos trastornos se consideran que son amiloidosis primaria en los cuales no existe evidencia de enfermedad preexistente o coexistente. La amiloidosis primaria se caracteriza típicamente por la presencia de fibrilas de proteína "del tipo cadena ligera amiloide" (tipo AL). En la amiloidosis secundaria existe un estado de enfermedad inflamatorio o infeccioso crónico subyacente (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, espondilitis anquilosante, soriasis, síndrome de Reiter, enfermedad "Adult Still", síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, infecciones microbianas crónicas tales como la osteomielitis, tuberculosis, y lepra, neoplasmas malignos tales como el linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinomas del intestino, pulmón y tracto urogenital, el carcinoma de célula basal, y el carcinoma de tricoleucocito). La amiloidosis secundaria se caracteriza por la sedimentación de fibrilas tipo AA derivadas

de la proteína amiloide A del suero (ApoSSA). Las amiloidosis heredofamiliar pueden estar asociadas a depósitos neuropáticos, renales, o cardiovasculares del tipo transtiretina ATTR, y ellos incluyen otros síndromes que tienen diferentes componentes amiloides (por ejemplo, fiebre mediterránea familiar que se caracteriza por fibrilas AA). Otras formas de amiloidosis incluyen formas locales, caracterizadas por depósitos focales, a menudo similares a tumores que ocurren en órganos aislados. Además, las amiloidosis están asociadas con la edad, y se caracterizan comúnmente por la formación de placa en el corazón o cerebro. Las amiloidosis incluyen enfermedades sistémicas tales como la diabetes de inicio en adultos, complicaciones de hemodiálisis a largo plazo y las consecuencias de la inflamación crónica de discrasias de célula de plasma.

Las enfermedades amiloides que se pueden tratar y/o evitar utilizando los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, demencia pugilística, atrofia del sistema múltiple, miositosis del cuerpo de inclusión, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, enfermedad de Nieman-Pick tipo C, angiopatía β amiloide cerebral, demencia asociada con degeneración basal cortical, la amiloidosis de la diabetes tipo 2, la amiloidosis de inflamación crónica, la amiloidosis de la Fiebre mediterránea maligna y familiar, la amiloidosis del mieloma múltiple y las discracias de célula B, neuropatía con urticaria y sordera (síndrome de Muckle – Wells), amiloidosis asociada con enfermedades inflamatorias sistémicas, amiloidosis primarias idiomáticas asociadas con mieloma o macroglobulinemia; amiloidosis asociadas con discracia de inmunocito; gamopatía monoclonal; discrasia oculta; amiloidosis nodular local asociada con enfermedades inflamatorias crónicas; amiloidosis asociada con discrasias de inmunocito severas; polineuropatía amiloide familiar; hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades

neurodegenerativas, amiloidosis asociada con hemodiálisis crónica, diabetes tipo II, insulinoma, la amiloidosis de enfermedades de prión (enfermedades de prión de encefalopatías espongiformes transmisibles), enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann-Straussler, Kuru, y enfermedad de tembladera de las ovejas, la amiloidosis asociada con el síndrome del túnel carpiano, amiloidosis cardiaca senil, polineuropatía amiloidótica familiar, y amiloidosis asociada con tumores endocrinos, especialmente enfermedad de Alzheimer y diabetes tipo 2.

En aspectos de la invención, los trastornos y/o las enfermedades incluyen condiciones asociadas con la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de firbilas amiloides, especialmente las fibrilas de la proteína amiloide seleccionadas del grupo que consiste de amiloide Aβ, amiloide AA, amiloide AL, amiloide IAPP, amiloide PrP, microglobulina amiloide α_2, transtiretina, prealbúmina, y procalcitonina, especialmente amiloide Aβ y amiloide IAPP. Ejemplos de tales enfermedades incluyen enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, demencia pugilística, atrofia del sistema múltiple, miositosis del cuerpo de inclusión, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, enfermedad de Nieman-Pick tipo C, angiopatía β amiloide cerebral, demencia asociada con degeneración basal cortical, la amiloidosis de la diabetes tipo 2, la amiloidosis de inflamación crónica, la amiloidosis de la Fiebre mediterránea maligna y familiar, la amiloidosis del mieloma múltiple y las discracias de célula B, la amiloidosis de las enfermedades de prión, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann-Straussler, Kuru, y enfermedad de tembladera de las ovejas, la amiloidosis asociada con el síndrome del túnel carpiano, amiloidosis cardiaca senil, polineuropatía amiloidótica familiar, y amiloidosis asociadas con tumores endocrinos, especialmente enfermedad de Alzheimer y diabetes tipo 2.

En otros aspectos de la invención, los trastornos y/o las enfermedades se pueden tratar y/o evitar utilizando los compuestos, composiciones y métodos de la invención que incluyen condiciones del sistema nervioso central o periférico o un órgano sistémico que da como resultado en la sedimentación de proteínas, fragmentos de proteína, y péptidos en láminas beta-plegadas, fibrilas y/o agregados u oligómeros. En particular la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer, formas pre-senil y senil: angiopatía amiloide; daño cognitivo medio; demencia relacionada con enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, demencia vascular o de Alzheimer); tauopatía (por ejemplo, demencia de grano argirofílico, degeneración corticobasal, demencia pugilística, enmarañamiento neurofibrilares difusos con calcificación, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad relacionada con Prión, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad Neuro Motora no Guamaniana con enmarañamientos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo post-enfecalítico, angiopatía amiloide cerebral, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalítis esclerosante subaguda, y enmarañamiento solo de demencia), alfa-sinulceinopatía (por ejemplo, demencia con cuerpos Lewy, atrofia del sistema múltiple con inclusiones citoplasmáticas gliales, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelar (por ejemplo, DUPLA o Enfermedad de Machado-Joseph); degeneración estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro tipo I, disfunción olfativa, y esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad de Parkinson (por ejemplo, familiar o no familiar); Esclerosis Familiar Amiotrófica; Paraplejía espástica (por ejemplo, asociada con función defectuosa de chaperones y/o proteínas triple A); Enfermedad de Huntington, Ataxia espinocerebelar, Ataxia de Freidrich, enfermedades neurodegenerativas asociadas con agregados intracelulares y/o intranueronales de proteínas con poliglutamina, polialanina u otros aspectos que surgen de expansiones patológicas de elementos tri o tetranucleótido dentro de los genes correspondientes; enfermedades

cerebrovasculares; Síndrome de Down; trauma de la cabeza con acumulación post-traumática del péptido beta amiloide; enfermedad relacionada con Prión (enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, y enfermedad variante de Creutzfeldt-Jacob); Demencia Familiar Británica; Demencia Familiar Danesa; Demencia Presenil con Ataxia Espástica; Angiopatía Amiloide Cerebral, Tipo Británico; Demencia Presenil con Angiopatía Amiloide Cerebral Ataxia Espástica, Tipo Danesa; Encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión de neuroserpina (FENIB); Polineuropatía Amiolide (por ejemplo, polineuropatía amiloide senil o Amiloidosis sistémica); Miositis del Cuerpo de Inclusión debido a péptido beta amiloide; Amiloidosis Familiar y del Tipo Finnish; Amiloidosis sistémica asociada con mieloma múltiple; Fiebre Mediterránea Familiar; inflamaciones e infecciones crónicas; y Diabetes Mellitus Tipo II asociada con polipéptidos amiloides islote (IAPP).

En aspectos de la invención, en particular terapias de combinación, el trastorno y/o la enfermedad es un trastorno neuronal (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, Huntington de Corea Condiciones sicóticos patógenas, esquizofrenia, toma de alimento afectada, sueño-vigilia, regulación homeostática afectada del metabolismo de energía, función automática dañada, balance hormonal dañado, regulación dañada, fluidos del cuerpo, hipertensión, fiebre, desregulación del sueño, anorexia, trastornos relacionados con ansiedad que incluyen depresión, convulsiones incluyendo epilepsia, abstinencia de drogas y alcoholismo, trastornos neurodegenerativos que incluyen disfunción cognitiva y demencia).

Los compuestos de la invención también pueden actuar para inhibir o evitar la formación de fibrilas α-sinucleína/NAC, inhibir o evitar el crecimiento de fibrilas α-sinucleína/NAC, y/o originar el desacoplamiento, afectación, y/o desagregación de las fibrilas α-sinucleína/NAC preformadas y los depósitos de proteína ahocicados con

fibrilas α-sinucleína/NAC. Ejemplos de enfermedades de sinucleína o sinucleinopatías adecuadas para el tratamiento con un compuesto o composición de la invención son enfermedades asociada con la formación, sedimentación, acumulación, o persistencia de fibrilas de sinucleína, especialmente fibrilas de α-sinucleína, que incluyen sin limitación enfermedad de Parkinson, enfermedad de Parkinson familiar enfermedad de cuerpo de Lewy, la variante del cuerpo de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia del sistema múltiple, atrofia olivopontocerebelar, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro tipo I, disfunción olfativa, y complejo Parkinsonismo-Demencia de complejo de Guam.

En aspectos de la invención, la enfermedad es una Enfermedad Neuro Motora asociada con filamentos y agregados de neurofilamentos y/o proteínas de superóxidasa dismutasa, Paraplegia espástica asociada con función defectuosa de chaperones y/o proteínas triple A, o ataxia espinocerebelar tal como DRPLA o Enfermedad de Machado-Joseph.

En otros aspectos de la invención, la enfermedad es una Enfermedad de Prión que incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la enfermedad de Gerstmann-Strausller-Scheinfer, y la enfermedad variante de Creutzfeldt-Jacob y una polineuropatía amiloide que incluye polineuropatía Amiloide senil o amiloidosis sistémica.

En modalidades de la invención, la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson incluyen los tipos familiar y no familiar.

La enfermedad de Alzheimer (AD) afecta aproximadamente 4.5 millones de hombres y mujeres en los Estados Unidos solamente. La incidencia de la enfermedad de Alzheimer se incrementa con la edad, y afecta hasta el 50% de la gente mayor de 85

años, con el riesgo generalmente de incrementar con la edad. Así, uno de los factores de riesgo a considerar cuando se evalúa si un paciente o población de pacientes es un huésped adecuado para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer es la edad. Por supuesto los signos o los síntomas de la enfermedad son aún el mejor predictor. Sin embargo, en muchos casos en gente con enfermedad de Alzheimer, los cambios en el cerebro pueden iniciar a los 10 a 20 años antes de cualquier signo visible de demencia o que aparezcan los síntomas. Así, el tratamiento temprano, aún antes del inicio de los signos visibles, afectaría positivamente el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, o retrasaría por lo menos los efectos de ésta, o disminuiría su severidad.

Existen muchas pruebas de diagnóstico disponibles para los practicantes que ayudan a evaluar una oportunidad del paciente de tener y/o desarrollar enfermedad de Alzheimer. Estas pruebas incluyen, por ejemplo, pruebas conocidas en el campo como el Examen de Estado Mini-mental (MMSE), la Prueba de Manejo del Reloj, la escala de Calificación de Demencia Clínica (CDR), El Examen de Estado Mini-mental (MMSE), la Evaluación Funcional, por ejemplo, utilizando una escala de Estado de Evaluación Funcional (FAST), la Subescala a Escala Cognitiva de la Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog), entre otras pruebas conocidas en la técnica. Muchas pruebas se enfocan en la evaluación de la memoria, resolver problemas, coordinación visión-motora, atención, y pensamiento abstracto, tal como desarrollar cálculos simples en la cabeza de uno. Los doctores utilizan una variedad de evaluaciones y de medidas de laboratorio para hacer el diagnóstico.

Los cerebros de individuos con AD exhiben lesiones características denominadas placas seniles (o amiloides), angiopatía amiloide (depósitos amiloides en los vasos sanguíneos) y enmarañamientos neurofibrilares. Grandes números de estas lesiones,

particularmente las placas amiloides y los enmarañamientos neurofibrilares, son generalmente encontrados en varias áreas del cerebro humano importante para la memoria y la función cognitiva en pacientes con AD. Números pequeños de estas lesiones en una distribución anatómica más restringida también se encuentran en los cerebros y en la mayoría de los humanos de edad que no tienen AD clínico. Las placas amiloides y la angiopatía amiolide también caracterizan los cerebros de los individuos con Trisomía 21 (Síndrome de Down) y Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del Tipo Dutch (HCHWA-D). La detección de tales lesiones, utilizando MRI, CT, PET, SPECT, etc., también es útil en el diagnóstico de AD.

En ciertos aspectos de la invención, la enfermedad se puede caracterizar por un proceso de inflamación debido a la presencia de macrófagos por una proteína o péptido amiloidogénico. Un método de la invención puede involucrar inhibir activación de macrófago y/o inhibir un proceso inflamatorio. Un método puede comprender disminuir, hacer más lenta, mejorar, o reversar el curso o grado de la invasión de macrófago o inflamación en un paciente.

Una enfermedad puede ser una condición que esté asociada con una interacción molecular que se pueda afectar o disociar con un compuesto de la invención. "Una interacción molecular que se pueda afectar o disociar con un compuesto de la invención" incluye una interacción que comprende una proteína amiloide y una proteína o glicoproteína. Una interacción que comprende una proteína amiloide incluye una interacción proteína amiloide-proteína amiloide, una interacción amiloide-proteoglican, una interacción amiloide-proteoglican/glicosminoglican (GAG) y/o una interacción proteína amiloide-glicosaminoglican. Una proteína interactuante puede ser una superficie celular, secretada o una proteína extracelular.

Una enfermedad que se puede tratar o evitar utilizando un compuesto o composición de la invención incluye una enfermedad que se beneficiaría de la afectación o disolución de una interacción molecular que comprende una proteína amiloide y un compuesto de interacción que incluye una proteína o glicoproteína. Ejemplos de enfermedades que se pueden tratar o evitar utilizando un compuesto o composición de la invención incluyen enfermedades infecciosas originadas por bacterias, virus, priones y hongos. Ejemplos de tales trastornos y/o enfermedades son aquellos asociados con patógenos que incluyen el virus *Herpes simples*, el virus de *Pseudorabias*, citomegalovirus humano, virus de inmunodeficiencia humana, *Bordetella pertussis, Chlamydia trachomatis, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Streptococcus suis, Plasmodium falciparum, Leishmania amazonesi, Trypanozoma cruzi, Listeria monocytogenes, Micoplasma pneumoniae, E. coli* enterotoxigénico, *E. coli* uropatogénico, y *Pseudomonas aeruginosa*.

Como se utiliza aquí "mgA" o "miligramos de activo" en referencia al compuesto de polialcohol ciclohexano se refiere la cantidad de un compuesto de ciclohexanohexol polialcohol activo.

La unidad "kg" como se utiliza aquí en mg/kg o mgA/hr/kg se refiere a los kilogramos de peso corporal de un sujeto, preferiblemente un mamífero.

"C_{max}" se refiere a la concentración máxima en un ambiente de uso de un compuesto de polialcohol ciclohexano producido mediante la administración de una formulación o forma de dosis de la invención o mediante un método de la invención. El término "C_{max}" es sinónimo con "niveles pico".

250

"C_{min}" se refiere a la concentración mínima en un ambiente de uso de un compuesto de polialcohol ciclohexano producido mediante la administración de una formulación o forma de dosis de la invención o mediante un método de la invención. El término "C_{min}" es sinónimo con "niveles senos".

"IR" significa liberación inmediata.

"t_{max}" se refiere al tiempo de la concentración observada máxima producida mediante la administración de un compuesto de polialcohol ciclohexanol.

"Exposición al fármaco total de la sangre" se refiere al área bajo la curva ("AUC") determinado mediante la gráfica de concentración del fármaco en el plasma (eje Y) versus el tiempo (eje X). El AUC es generalmente un valor promedio, y sería, por ejemplo, el promedio total de los sujetos en un estudio. La determinación de los AUC es un procedimiento bien conocido, y se describe, por ejemplo, en "Pharmacokinetics; Processes and Mathematics", de Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Wash. D.C.:1986).

"bid" se refiere a la administración de una formulación o forma de dosis dos veces durante un período de 24 horas.

"qd" se refiere a la administración de una formulación o forma de dosis una vez durante un período de 24 horas.

"tasa de liberación" o "tasa de liberación" de un compuesto significa la cantidad de un compuesto liberado de una formulación o forma de dosis por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos del fármaco activo liberado por hora (mgA/hr). Las tasas de

liberación para las formas de dosis se miden generalmente como una tasa de disolución *in vitro*, es decir, la cantidad de un compuesto liberado de la forma de dosis por unidad de tiempo medido bajo condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. Por ejemplo, las pruebas de disolución se pueden desarrollar y se puede preparar un perfil de disolución *in vitro* utilizando los métodos conocidos en la técnica.

Un "perfil de disolución in vitro" se refiere a una prueba de disolución en la cual la cantidad total de compuesto de polialcohol ciclohexano liberado se mide utilizando un aparato para prueba de disolución U.S. Farmacopea (USP) convencional. Ver el aparato USP descrito en el Capítulo 711 de la Prueba de Disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII (USP), Aparato 2 o 3. En un aspecto el aparato USP es un aparato USP-2 que contiene 900 ml de un amortiguador de acetato a pH4.0 y que contiene NaCl en una concentración de 0.75M a 37±0.5°. Si una forma de dosis es un comprimido de liberación sostenida o una cápsula de liberación sostenida no desintegrante, el aparato USP está generalmente equipado con una paleta que agita a aproximadamente 50 rpm. Si una forma de dosis es multiparticulada y no es un comprimido el aparato USP está generalmente equipado con una paleta que agita a aproximadamente 100 rpm. Así, en un aspecto donde la forma de dosis de liberación sostenida es multiparticulada, el aparato USP, o ejemplo es un aparato Tipo 2 (paleta) a 100 rpm, una temperatura de 37±0.5°C, una prueba de solución de 900 ml de 0.05 M de amortiguador de fosfato que contiene 75 mM de lauril sulfato de sodio (pH 5.5).

Los perfiles de disolución *in vitro* se utilizan rutinariamente en la elaboración de farmacéuticos. Los perfiles de disolución se pueden desarrollar utilizando los procedimientos subrayados por la FDA en www.usfda.gov y en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Vol. 23, pp 1791-1793 (1995). La formulación o forma de dosis

que cumple los parámetros de disolución descritos aquí puede suministrar perfiles farmacocinéticos benéficos.

Una "forma de dosis" se refiere a una composición o dispositivo que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano y opcionalmente el o los portadores, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables. Una forma de dosis puede ser una forma de dosis de liberación inmediata o una forma de dosis de liberación sostenida.

Una "forma de dosis de liberación inmediata" se refiere a una forma de dosis que no incluye un componente para la libración sostenida, es decir, un componente para disminuir la velocidad de desintegración o disolución de un compuesto activo. Estas formas de dosis generalmente se basan en solamente la composición de la matriz del fármaco para efectuar la liberación rápida del agente del ingrediente activo.

Por "forma de dosis de liberación sostenida", también denominada como "forma de dosis de liberación extendida" se significa una forma de dosis que libera el compuesto activo durante un número de horas. En un aspecto, una forma de dosis sostenida incluye un componente para hacer más lenta la desintegración o disolución del compuesto activo. En modalidades de la invención, una forma de dosis puede ser la liberación sostenida, el trabajo con ingeniería con o sin un período de retraso inicial. Una forma de dosis de liberación sostenida puede exhibir valores T_{max} de por lo menos, dos, cuatro, seis, u ocho horas o más y preferiblemente hasta aproximadamente 48 horas o más, para las dosificaciones de una vez por día (qd) o dos veces por día (bid). Las formas de dosis de liberación sostenida pueden liberar continuamente fármaco durante períodos sostenidos de por lo menos aproximadamente 4 a 6 horas o más, preferiblemente aproximadamente 8 horas o más y, en particular modalidades,

aproximadamente 12 horas o más, aproximadamente 12 horas a 24 horas, o aproximadamente 20 horas a 24 horas.

Una forma de dosis de liberación sostenida se puede formular en una variedad de estructuras o formas físicas, que incluyen sin limitación, comprimidos, pastillas, cápsulas de gel, parches bucales, suspensiones, soluciones, geles, etc. En aspectos de la invención la forma de dosis de liberación sostenida da como resultado la administración de un número mínimo de dosis diarias, en particular, una, dos o tres dosis diarias, más particularmente dos dosis diarias (es decir, bid).

El término "perfil de liberación cero" o "perfil de liberación cercano a cero" significa una cantidad plana o sustancialmente sin cambio de un fármaco particular a un ambiente de uso (por ejemplo, plasma, cerebro o CSF) en un paciente durante un intervalo de tiempo particular. En contraste, en la mayoría de las formulaciones de fármaco la tasa de liberación de fármaco se incrementa rápidamente, seguida por una tasa de liberación exponencialmente declinante. Este tipo de liberación de fármaco se categoriza como la liberación de primer orden.

El término "raíz cuadrada del perfil de liberación de tiempo" se refiere al caso cuando la liberación acumulada del fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

En aspectos de la invención el perfil de liberación cero variará en no más de aproximadamente 30%, 20%, 10%, o 5% de un intervalo de tiempo con el intervalo de tiempo posterior. En aspectos de la invención donde el compuesto se administra por lo menos dos veces al día, el perfil de liberación cero variará en no más de

aproximadamente 30%, 20%, 10%, o 5% de un punto de tiempo a un punto de tiempo posterior de la administración durante el período de dosificación.

El término "tasa de liberación de orden cero" significa una tasa de liberación sustancialmente constante, tal como el fármaco disuelve en el ambiente objetivo de uso a una tasa sustancialmente constante. Más particularmente, la tasa de liberación del fármaco como una función del tiempo varía en menos de aproximadamente 30%, preferiblemente, menos de aproximadamente 20%, más preferiblemente, menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente, menos de aproximadamente 5%, en donde la medición se toma durante el período de tiempo en donde la liberación acumulada está entre preferiblemente, o desde aproximadamente 25% y aproximadamente 90% del peso total del fármaco en la forma de dosis.

"Multiparticulado" se refiere a una pluralidad de partículas en donde cada partícula se diseña para producir la liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexanol. En aspectos de la invención, cada partícula en un multiparticulado constituye una unidad de auto-contenida de liberación sostenida. En otros aspectos, las partículas se forman en unidades más grandes. Las partículas multiparticuladas preferiblemente comprenden cada una compuestos de polialcohol ciclohexano y uno o más excipientes según fura necesario para la fabricación y desempeño. Las partículas individuales pueden generalmente estar desde entre aproximadamente 40 micrómetros y aproximadamente 5 mm, por ejemplo entre o desde aproximadamente 50 mm a aproximadamente 3 mmk, o como otro ejemplo entre o desde aproximadamente 50 mm y aproximadamente 1 mm, o como otro ejemplo entre o desde aproximadamente 50 mm y aproximadamente 300 mm. Los multiparticulados compuestos predominantemente de partículas en el extremo bajo de los rangos de tamaño generalmente se denominan como polvo. Los multiparticulados compuestos predominantemente de partículas hacia

el extremo alto de los rangos de tamaño se denominan generalmente como microesferas. Las formas de dosis que comprenden multiparticulados incluyen paquetes o sacos de dosis unitarias y polvos para la suspensión oral. Las multipartículas se pueden recubrir con polímeros de liberación controlada para lograr el perfil de liberación que suministrará un beneficio terapéutico.

Un "sistema de matriz", se refiere a una forma de dosis en donde el fármaco se administra con excipientes, a menudo en una forma comprimida o extrudida, de tal forma que la liberación del fármaco proveniente de la forma de dosis se controla mediante una combinación de erosión y difusión. El control del suministro del fármaco mediante erosión involucra la remoción lenta del material de matriz después de la administración a una exposición y liberación gradual del fármaco de la matriz. El control de la liberación del fármaco mediante la difusión involucra la difusión del fármaco soluble a través de los excipientes de la matriz de una manera controlada. Un sistema de matriz puede ser hidrófilo o hidrófobo. Ejemplos de sistemas de matriz se describen en la Solicitud US Publicada No. 2003/0180360 y la Solicitud Internacional Publicada No. WO05102272.

Formulaciones/Formas de dosis

La efectividad de los compuestos farmacéuticos en la prevención y el tratamiento de estados de enfermedad dependen de una variedad de factores que incluyen la tasa y duración de suministro del compuesto desde la forma de dosis en el paciente. La combinación de la tasa de suministro y la duración exhibida por una forma de dosis dada en un paciente se puede describir como su perfil de liberación *in vivo* y, depende del compuesto farmacéutico administrado, estará asociada con una concentración y duración del compuesto farmacéutico en el plasma sanguíneo, denominado como perfil

de plasma. Como los compuestos farmacéuticos varían en sus propiedades farmacocinéticas tal como la biodisponibilidad, y las tasas de absorción y eliminación, el perfil de liberación y el perfil de plasma resultante se torna unos elementos importantes al considerar diseñar terapias efectivas.

La invención suministra formas de dosis, formulaciones, y métodos que suministran ventajas, en particular perfiles farmacocinéticos benéficos, más particularmente perfiles farmacocinéticos sostenidos. Un compuesto de polialcohol ciclohexano se puede emplear en formas de dosis de esta invención en una forma pura o sustancialmente pura, en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también en otras formas que incluyen formas anhídras o hidratadas. Todas tales formas se pueden utilizar dentro del alcance de la invención.

En las modalidades de la invención, un compuesto de polialcohol ciclohexano puede incluir un co-cristal farmacéuticamente aceptable, una sal de co-cristal, un polimorfo, solvato, derivado, o una mezcla de éstos. Un co-cristal farmacéuticamente aceptable significa un co-cristal que es adecuado para uso en contacto con los tejidos de un sujeto o paciente sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y tiene las propiedades farmacocinéticas deseadas.

El término "co-cristal" como se utiliza aquí significa un material de cristal que comprende dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, que contiene cada uno características físicas distintas, tal como estructura, punto de fusión, y calor de fusión. Los co-cristales se pueden formar mediante un ingrediente farmacéutico activo (API) y un formador de co-cristal mediante unión de hidrógeno u otras interacciones no covalentes, tales como apilamiento de pi y de interacciones de van der Waals. Una modalidad alternativa suministra un co-cristal en donde el formador de co-cristal es un

segundo API. En otra modalidad, el formador de co-cristal no es un API. En otra modalidad, el co-cristal comprende más de un formador de co-cristal. Por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, o más formadores de co-cristal se pueden incorporar en un co-cristal con un API. Los co-cristales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en "Pharmaceutical co-crystals", Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 95 (3) Páginas 499 – 516, 2006. Los métodos que producen co-cristales se discuten en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20070026078.

Un formador de co-cristal que también debe ser un compuesto farmacéuticamente aceptable, puede ser, por ejemplo, benzoquinona, tereftalaldehído, sacarina, nicotinamida, ácido acético, ácido fórmico, ácido butírico, ácido trimésico, ácido 5-nitroisoftálico, ácido adamantano-1,3,5,7-tetracarboxílico, formamida, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido malónico, benzamida, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido fumárico, ácido maléico, urea, ácido nicotínico, piperazina, p-ftalaldehído, ácido 2,6-piridinocarboxílico, ácido 5-nitroisoftálico, ácido cítrico, y ácidos de alcano y areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico.

En cada proceso de acuerdo con la invención, subsiste la necesidad de combinar íntimamente el API con un formador de co-cristal, involucrando la molienda de dos sólidos juntos o fundiendo uno o ambos componentes y permitiéndole recristalizar. Esto también puede involucrar solubilizar el API y agregar el formador de co-cristal, o solubilizar el formador de co-cristal y agregar el API. Las condiciones de cristalización se aplican al API y al formador de co-cristal. Esto puede implicar alterar una propiedad de la solución, tal como el pH o la temperatura y pueden requerir la concentración del soluto, usualmente mediante la remoción del solvente, típicamente al secar la solución.

La remoción del disolvente da como resultado una concentración tanto de API como de formador de co-cristal creciente durante el tiempo con el fin de facilitar la cristalización.

Un perfil farmacocinético benéfico, en particular un perfil farmacocinético sostenido, se puede obtener mediante la administración de una formulación o forma de dosis adecuada para una o dos veces al día, preferiblemente una vez al día, la administración comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano presentes en una cantidad suficiente para suministrar la concentración o dosis requerida del compuesto a un ambiente de uso para tratar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí. En un aspecto, el ambiente de uso es el cerebro, en particular el tejido del cerebro extracelular o intersticial. En un aspecto el ambiente de uso es plasma y/o CSF.

Un perfil farmacocinético benéfico, en particular un perfil farmacocinético sostenido se puede obtener mediante la administración de una formulación o forma de dosis adecuada para una o dos veces al día, preferiblemente una vez al día, la administración comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano presentes en una cantidad suficiente para suministrar la concentración o dosis requerida al plasma, cerebro o CSF (por ejemplo dosis diaria) del compuesto para tratar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí.

En un aspecto, la concentración de un compuesto de polialcohol ciclohexano en el CSF, cerebro, o plasma es por lo menos aproximadamente 0.05 μM o por lo menos aproximadamente 125 μM.

En modalidades de formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 0.05 μM

259

a 100 μM, 0.05 μM a 90 μM, 0.05 μM a 80μM, 0.05 μM a 70 μM, 0.05 μM a 60 μM, 0.05 μM a 50 μM, 0.05 μM a 40 μM, 0.05 μM a 30 μM, 0.05 μM a 20 μM.

En otras modalidades las formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en CSF, el cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 0.1 μM a 100 μM, 0.1 μM a 90 μM, 0.1 μM a 80 μM, 0.1 μM a 70 μM, 0.1 μM a 60 μM, 0.1 μM a 50 μM, 0.1 μM a 40 μM, 0.1 μM a 30 μM, 0.1 μM a 20 μM, o 0.1 μM a 10 μM.

En modalidades adicionales las formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 0.125 a 50 μM, 0.125 a 50 μM, 0.125 a 40 μM, 0.125 a 30 μM, 0.125 a 20 μM, o 0.125 a 10 μM.

En modalidades de las formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en CSF, cerebro, o plasma está entre o desde aproximadamente 0.5 a 100 μM, 0.5 a 50 μM, 0.5 a 40 μM, 0.5 a 30 μM, 0.5 a 20 μM, o 0.5 a 10 μM.

En modalidades de las formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro, o plasma está entre o desde aproximadamente 0.8 a 100 μM, 0.8 a 50μM, 0.8 a 40 μM, 0.8 a 30 μM, 0.8 a 20 μM, o 0.8 a 10 μM.

En modalidades de formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 0.9 a 50 μM, 0.9 a 40 μM, 0.9 a 30 μM, 0.9 a 20 μM o 0.9 a 10 μM.

En modalidades de las formas de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 1 a 50 μM, 1 a 40 μM, 1 a 30 μM, 1 a 20 μM, 1 a 10 μM, o 1 μM a 5 μM.

En modalidades de forma de dosis de la invención, la concentración del compuesto en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 1.25 a 50 μM, 1.25 a 40 μM, 1.25 a 30 μM, 1.25 a 20 μM, 1.25 a 10 μM, o 1.25 a 5 μM.

En modalidades particulares, la concentración en el CSF, cerebro, o plasma está entre o desde aproximadamente 1 a 50 μM, 1 a 20 μM, 1 a 10 μM, 1 a 6 μM o 1 a 5μM.

En otras modalidades particulares, la concentración en el CSF, cerebro o plasma está entre o desde aproximadamente 2 a 6 μM, 3 a 6 μM, o 4 a 6 μM, o aproximadamente 5 μM.

En un aspecto, la dosis requerida de un compuesto de polialcohol ciclohexano administrado una vez, dos veces, o tres veces o más diariamente es de aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2.5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg o 3 a 15 mg/kg.

En un aspecto, la dosis requerida de un compuesto de polialcohol ciclohexano administrado una o dos veces al día, especialmente una vez, es aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2.5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg o 3 a 15 mg/kg.

En las modalidades de la invención, la dosis requerida administrada dos veces al día es aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg. En modalidades de la invención, la dosis diaria requerida es de aproximadamente 1 a 80 mg/kg y dentro del rango de 1 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a 65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, o 6 a 60 mg/kg.

Un perfil farmacocinético benéfico se puede obtener mediante la administración de una formulación o forma de dosis adecuada para una administración de una o dos veces al día, preferiblemente una administración de dos veces al día que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano presentes en una cantidad suficiente para suministrar la dosis requerida del compuesto. En un aspecto, la dosis requerida del compuesto administrado una vez o dos veces al día es de aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2.5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg o 3 a 15 mg/kg.

En modalidades de invención, la dosis requerida administrada dos veces al día es de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg.

En otras modalidades de la invención, la dosis diaria requerida es de aproximadamente 1 a 80 mg/kg y en el rango de 1 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a 65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, o 6 a 60 mg/kg.

En aspecto de la invención, las formas de dosis y las formulaciones se suministran para minimizar la variación entre el plasma pico y valle y/o los niveles del

líquido cefalorraquídeo de los compuesto de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o los compuestos de epi-ciclohexanohexol) y en particular suministran una cantidad sostenida terapéuticamente efectiva de compuestos de polialcohol ciclohexanol.

Aspectos de la invención se relación con una formulación que comprenden cantidades de uno o más compuesto de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuestos de scyllo-ciclohexanohexol o compuesto de epi-ciclohexanohexol) que da como resultado cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto durante un periodo de dosificación en particular un periodo de dosificación de 24 horas. En una modalidad las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de polialcohol ciclohexano está entre o desde aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2.5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg o 3 a 15 mg/kg. En un aspecto particular, las cantidades terapéuticas para administración dos veces al día están entre o desde aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg. En una modalidad, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de polialcohol ciclohexano administradas dos veces al día están entre o desde aproximadamente 3 a 30 mg/kg de la oferta administrada. En otras modalidades, las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de polialcohol ciclohexano administradas diariamente están entre o desde aproximadamente 1 a 80 mg/kg y dentro del rango de 1 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a 65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, o 6 a 60 mg/kg.

Aspectos adicionales de la invención se relacionan con una formulación de dosis unitaria para una administración de una vez y dos veces al día que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuesto de scyllo-

ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra concentración pico de compuesto, C_{max}, que no son estadísticamente significativas diferentes de aquellas obtenidas dentro de una forma de dosis administrada más de dos veces por día (durante un periodo de 24 horas).

Las modalidades de la invención se relacionan con una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo el compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o el compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra concentraciones de plasma pico del compuesto, C_{max}, o desde o entre aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml. En modalidades, el C_{max}, está entre o desde aproximadamente 1-125 μg/ml, 1-100 μg/ml, 5-70 μg/ml, 5-50 μg/ml, 10-100 μg/ml, 10-90 μg/ml, 10-80 μg/ml, 10-70 μg/ml, 10-60 μg/ml, 10-50 μg/ml, o 10-40 μg/ml. En modalidades particulares , el C_{max} es desde o entre aproximadamente 5 a 70 μg/ml, 5 a 65 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 5 a 40 μg/ml, 5 a 30 μg/ml, o 5 a 20 μg/ml.

Las modalidades de la invención se relacionan con una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol o el compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra concentraciones CSF pico del compuesto, C_{max} que son aproximadamente 20-80%, 25-75%, 25-70%, 25-65%, o 30-65%, preferiblemente aproximadamente 30-60% de concentraciones de plasma pico luego de la administración.

263

Las modalidades de la invención se relacionan con una forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo el compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol o el compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra CSF pico o concentraciones del cerebro del compuesto, C_{max} de entre o desde aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml. En modalidades particulares, el C_{max} está entre o desde aproximadamente 5 a 70 μg/ml, 5 a 65 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 5 a 40 μg/ml, 5 a 30 μg/ml, o 5 a 20 μg/ml. En otras modalidades particulares, la dosis del compuesto suministra una concentración CSF pico del compuesto C_{max} entre o desde aproximadamente 1 a 75 μg/ml, 1-70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1-55 μg/ml, 1-50 μg/ml, 1-30 μg/ml, 1-25 μg/ml, 1-20 μg/ml, o 1-15 μg/ml.

En aspectos adicionales, la invención se relaciona con una formulación o forma de dosis para una administración de una o dos veces al día que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo un compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra una cantidad de absorción definida mediante el área bajo la curva (AUC) equivalente aquella producida por formas de tres o más dosis al día de los compuestos. En un aspecto particular, el AUC, en particular el $AUC_{0\text{-}inf}$, está entre o desde aproximadamente 20 a 60 μg. h/ml, 50 a 600 μg. h/ml, 100 a 600 μg. h/ml, 100 a 300 μg. h/ml, o 100 a 250 μg. h/ml, 15 a 125 μg. h/ml, 20 a 135 μg. h/ml, 80-270 μg. h/ml, 80-200 μg. h/ml, 80-150 μg. h/ml, 80-125 μg. h/ml, 80-100 μg. h/ml.

Aspectos adicionales de la invención se relacionan con una formulación o forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo un compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol) que suministra un AUC para el plasma desde aproximadamente 20 a 600 μg. h/ml, 50 a 600 μg. h/ml, 100 a 600 μg. h/ml, 100 a 300 μg. h/ml, o 100 a 250 μg. h/ml, 15 a 125 μg. h/ml, o 20 a 135 μg. h/ml, 80-270 μg. h/ml, 80-200 μg. h/ml, 80-150 μg. h/ml, 80-125 μg. h/ml, o 80-100 μg. h/ml.

Aspectos aun adicionales de la invención se relacionan con una formulación o forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo el compuesto Scyllo-ciclohexanohexol o el compuesto epi-ciclohexanohexol) que suministran un AUC para CSF de aproximadamente 40-75 %, 45-70%, 50-70%, 55-70%, 55-65%, o 60-65%. Preferiblemente 30-60%, de AUC para los niveles de plasma.

Otros aspectos de la invención se relacionan con una formulación o forma de dosis para una administración de una vez o dos veces al día que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo un compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol) que suministra concentraciones mínimas del compuesto, C_{min}, que no son estadísticamente significativas diferentes de aquellas obtenidas con una forma de dosis administrada más de dos veces al día (durante un periodo de 24 horas).

En aspectos adicionales, la invención suministra una formulación o forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol) que suministra una eliminación $t_{1/2}$ de 1 a 100 horas, 1 a 80 horas, 1 a 70 horas, 1 a 50 horas, 1 a 42 horas, 1 a 33 horas, o 3 a 50, 16 a 32, 5 a 3 horas, 10 a 30 horas, 1 a 28 horas, 1 a 25 horas, 10 a 25 horas, 1 a 24 horas, 10 a 24 horas, 13 a 24 horas, 1 a 23 horas, 1 a 20 horas, 1 a 18 horas, 1 a 15

horas, 1 a 14 horas, 1 a 13 horas, 1 a 12 horas, 1 a 10 horas, 1 a 8 horas, 1 a 7 horas, 1 a 5 horas, 1 a 4 horas, 1 a 3 horas, o 3 a 5 horas.

En aspectos adicionales la invención suministra una forma de dosis de dos veces al día que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol) que tiene una biodisponibilidad medida mediante $AUC_{0\text{-}inf}$ de por lo menos 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, o 90%, de la biodisponibilidad de una forma de dosis diaria única, preferiblemente 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% de la biodisponibilidad de una forma de dosis diaria única.

Las formas de dosis y formulaciones de la invención pueden suministrar para la liberación de un compuesto de polialcohol ciclohexano luego de las cinéticas de orden cero, es decir, el plasma, cerebro, y/o niveles en el CSF del compuesto que permanece aproximadamente constante a través del periodo de suministro, preferiblemente por encima de C_{min} seleccionado. En un aspecto, las formas de dosis son para administración de dos veces al día y el C_{min} después de la administración de la segunda dosis es mayor que el C_{min} después de la administración de la primera dosis. De acuerdo con esto, las formas de dosis, formulaciones, y métodos pueden suministrar una tasa de liberación de orden cero de un compuesto de polialcohol ciclohexano que minimiza la varianza entre los niveles pico y valle del compuesto en el plasma, el cerebro o el CSF, en un aspecto la invención suministra una formulación o forma de dosis que comprende uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano (por ejemplo un compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol) que produce un pre-liberación de orden cero produciendo esencialmente niveles planos del compuesto en el plasma, cerebro o CSF una vez que se han logrado niveles de régimen constante.

Una forma de dosis de liberación de orden cero o cercana al orden cero de la invención puede permitir una reducción en la frecuencia de dosificación que mejora el cumplimiento de la dosificación en parte de los sujetos.

La invención se relación con una forma de dosis que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, para la administración en un primer punto de tiempo y un segundo punto de tiempo durante un periodo de dosis, en donde una dosificación comprende una dosis del compuesto suficiente para suministrar un perfil farmacocinético benéfico por medio del cual la concentración o concentración pico del compuesto en el plasma, cerebro o CSF no varía significativamente durante el periodo de dosificación. En un aspecto, el periodo de dosificación total es de aproximadamente 8, 12, 18, 20, 24, o 48 horas. En modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 12 horas, 4 a 14 horas en particular 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 a 12, 8 a 10 horas luego del primer punto de tiempo. En otro aspecto, la administración del compuesto en el segundo punto de tiempo da como resultado concentraciones o concentraciones pico del compuesto en el plasma, cerebro o CSF que no varían en más del 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, o 3% desde la concentración o concentración pico del compuesto en el plasma, cerebro o CSF luego del primer punto de tiempo. En un aspecto, el perfil farmacocinético benéfico es un perfil de liberación de orden cero que no varía en más de aproximadamente 30%, 20%, 10%, o 5% desde el primer punto de tiempo al segundo punto de tiempo de la administración. En un aspecto, el perfil de liberación de orden cero no varían más de aproximadamente 20%, 10% o 5% desde el primer punto de tiempo a un tercer punto de tiempo que es de por lo menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 o 16 horas luego del segundo punto de tiempo. En otros aspectos, el compuesto es un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol. En aspectos particulares, la dosis del compuesto está entre o desde aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80

mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, o 3 a 30 mg/kg.

La invención se relaciona con una forma de dosis que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano para la administración a un sujeto en un primer punto de tiempo y un segundo punto de tiempo durante un periodo de dosificación, en donde la forma de dosis comprende una dosis del compuesto suficiente para suministrar un C_{min} en el plasma, cerebro, CSF después del segundo punto de tiempo mayor de C_{min} después de un primer punto de tiempo. En un aspecto, el C_{min} después del segundo punto de tiempo es del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45, %, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%, mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el periodo de dosificación total es de aproximadamente 8, 12, 18, 20, 24, o 48 horas. En modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 14 horas, 4 a 12 horas, en particular, 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 a 12, o 8 a 10 horas luego del primer punto de tiempo. En aspecto particulares, la dosis del compuesto está entre o forma aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, o 3 a 30 mg/kg. En modalidades de este aspecto de la invención, un compuesto de polialcohol ciclohexano se puede administrar periódicamente a un sujeto luego del segundo punto de tiempo, en particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días luego del segundo punto de tiempo, para suministrar un C_{min} en el plasma, cerebro o CSF sustancialmente igual que el C_{min} después del primer punto de tiempo o después del segundo punto de tiempo, preferiblemente el C_{min} después del primer punto de tiempo.

La invención se relaciona con una forma de dosis que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, para la administración a un sujeto en un primer punto de

tiempo y un segundo punto de tiempo durante un periodo de dosificación, en donde la forma de dosis comprende la dosis de un compuesto suficiente para mantener una concentración del compuesto en el sujeto de tal forma que el C_{min}, en el plasma, cerebro o CSF después del segundo punto de tiempo mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el C_{min} después del segundo punto de tiempo es 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45, %, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%, mayor que el C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el periodo de dosificación total es de aproximadamente 8, 12, 18, 20, 24, o 48 horas. En modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 14 horas, 4 a 12 horas, en particular, 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 a 12, o 8 a 10 horas luego del primer punto de tiempo. En aspectos particulares, la dosis del compuesto está entre o desde aproximadamente 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, o 3 a 30 mg/kg. En modalidades de este aspecto de la invención, un compuesto de polialcohol ciclohexano se puede administrar periódicamente a un sujeto luego del segundo punto de tiempo, en particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o más días luego del segundo punto de tiempo, para suministrar un C_{min} en el plasma, cerebro o CSF sustancialmente igual que el C_{min} después del primer punto de tiempo o después del segundo punto de tiempo, preferiblemente el C_{min} después del primer punto de tiempo.

La invención relacionada con formulaciones o forma de dosis con perfiles farmacocinéticos benéficos obtenido mediante la administración de una formulación oral adecuada para administración una vez al día o dos veces al día, preferiblemente una administración de dos veces al día, comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol o un compuesto de epi-ciclohexanohexol, típicamente presente en una cantidad suficiente para suministrar

las concentraciones de fármaco requeridas en el plasma, cerebro y/o CSF, o la dosis requerida (por ejemplo dosis diaria) de un compuesto de polialcohol ciclohexano y de tal forma que la formulación exhiba un perfil de disolución favorable o mejorado *in vitro*.

En un aspecto, una formulación de la forma de dosis exhibe el siguiente perfil de disolución *in vitro:*

a) desde aproximadamente 15% a aproximadamente 30% del compuesto total es liberado después de 3 horas de medición;
b) desde aproximadamente 50% a aproximadamente 70% del compuesto es liberado después de 9 horas de medición;
c) desde aproximadamente 65% a aproximadamente 95% del compuesto total es liberado después de 12 horas de medición; y
d) por lo menos 88% del compuesto total es liberado después de 18 horas de medición.

En otro aspecto, la formulación o forma de dosis exhibe el siguiente perfil de disolución *in vitro:*

a) desde aproximadamente 15% a aproximadamente 25% del compuesto total es liberado después de 3 horas de medición en el aparato;
b) desde aproximadamente 45% a aproximadamente 69% del compuesto total es liberado después de 9 horas de medición en el aparato;
c) desde aproximadamente 59% a aproximadamente 90% del compuesto total es liberado después de 12 horas de medición en el aparato; y
d) al menos 90% del compuesto es liberado después de 18 horas de medición en el aparato.

En un aspecto, una formulación o forma de dosis exhibe el siguiente perfil de disolución *in vitro*:

a) desde aproximadamente 35% a aproximadamente 50% del compuesto total es liberado después de 3 horas de medición;
b) desde aproximadamente 70% a aproximadamente 90% del compuesto total es liberado después de 9 horas de medición;
c) desde aproximadamente 80% a aproximadamente 90% del compuesto total es liberado después de 12 horas de medición; y
d) por lo menos 99% del compuesto es liberado después de 18 horas de medición.

Un aspecto de la invención se relación con una forma de dosis qd o de oferta que tiene un perfil de disolución como se describió aquí. Una forma de dosis oral de la invención puede también producir la absorción total del compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular el compuesto de Scyllo-ciclohexanohexol.

Otro aspecto de la invención suministra una forma de dosis que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano en una cantidad que suministra una relación esteoquiométrica del compuesto de polialcohol ciclohexano a péptido amiloide de aproximadamente 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, o 15:1, preferiblemente 25:1.

Una forma de dosis o formulación de la invención puede ser una forma de dosis de liberación inmediata o un sistema de suministro de liberación no inmediata, que incluye sin limitación una forma de dosis de liberación retrasada o de liberación sostenida. Particularmente, la forma de dosis o formulación puede exhibir una liberación retrasada luego de la liberación inmediata o de la liberación sostenida.

De acuerdo con esto, ésta invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable de este que logra ventajosamente un nivel de fármaco más sostenido en el plasma, cerebro o CSF aunque mitigando o eliminando la concentraciones pico de fármaco al suministrar una liberación sustancialmente continua del compuesto de polialcohol ciclohexano durante el tiempo.

En un aspecto, la forma de dosis oral de liberación sostenida se suministra comprendiendo uno o más compuestos de polialcohol ciclohexano en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol, en una cantidad que suministra la liberación del compuesto a una tasa de liberación sustancialmente constante durante un periodo de dosificación que resulta en una concentración en el plasma del compuesto sustancialmente constante. La concentración de plasma sustancialmente constante preferiblemente se correlaciona con uno o más efectos terapéuticos descritos aquí. En modalidades, la concentración en el plasma está entre o desde aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml. En modalidades particulares , la concentración de plasma está entre o desde aproximadamente 5 a 70 μg/ml, 5 a 65 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 5 a 40 μg/ml, 5 a 30 μg/ml, o 5 a 20 μg/ml.

En otro aspecto, la forma de dosis oral de liberación sostenida se suministra comprendiendo uno o más compuesto de polialcohol ciclohexanol, en particular un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol, en una cantidad que suministra la liberación del compuesto a una tasa de liberación sustancialmente constante durante un periodo de

dosificación que resulta en una concentración sustancialmente constante en el cerebro o CSF del compuesto. En la concentración de CSF sustancialmente constante se correlaciona preferiblemente con uno o más efectos terapéuticos descritos aquí, es decir, la efectividad terapéutica sustancialmente constante de los compuestos durante un periodo de terapia prolongado.

En modalidades de la forma de dosis oral de liberación sostenida, la forma de dosis suministra una concentración CSF desde o entre aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml.

En modalidades una forma de dosis oral de liberación sostenida, la forma de dosis suministra una concentración del compuesto en el cerebro desde o entre aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml.

En particular las modalidades de la forma de dosis oral de liberación sostenida, la forma de dosis suministra un C_{max} desde o entre aproximadamente, 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100

μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml. En modalidades particulares, el C_{max} está entre o desde aproximadamente 5 a 70 μg/ml, 5 a 65 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 5 a 40 μg/ml, 5 a 30 μg/ml, o 5 a 20 μg/ml.

En otro aspecto ésta invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un ciclohexanohexol adecuado para la administración, tal como una administración oral, o un sujeto, un mamífero que da como resultado una concentración CSF del compuesto de polialcohol ciclohexano máxima, C_{max} la cual es menor de aproximadamente el 95%, 90%, 85%, 80%, o 75% del C_{max} determinado cuando una dosis igual del compuesto se administra al sujeto de una forma de dosis de liberación inmediata.

En otro aspecto ésta invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un ciclohexanohexol adecuado para la administración, tal como una administración oral o un sujeto, en particular un mamífero, que da como resultado una concentración en el plasma máximo del compuesto polialcohol ciclohexano C_{max}, que el menor de aproximadamente 95%, 90%, 85%, 80% o 75% del C_{max} determinada cuando una dosis igual del compuesto se administra al sujeto en la forma de una formulación de liberación inmediata.

En una modalidad, la forma de dosis de liberación sostenida libera no más de aproximadamente 70% u 80%, en peso del compuesto de polialcohol ciclohexano en la primer hora luego de la digestión y liberación del compuesto a una tasa de por lo menos 0.01 a 50 mgA/hr, 0.1 a 50 mgA/hr, 0.1 a 40 mgA/hr, 0.1 a 35 mgA/hr, 0.1 a 30 mgA/hr, 0.1 a 20 mgA/hr, 0.1 a 10 mgA/hr, 0.1 a 5 mgA/hr, 1 a 50 mgA/hr, 1 a 40 mgA/hr, a 35 mgA/hr, 1 a 30 mgA/hr, 1 a 20 mgA/hr, 1 a 10 mgA/hr, 1 a 5 mgA/hr, 2 a 50 mgA/hr, 2 a

40 mgA/hr, 2 a 35 mgA/hr, 2 a 30 mgA/hr, 2 a 20 mgA/hr, 2 a 10 mgA/hr, 2 a 5 mgA/hr, 3 a 50 mgA/hr, 3 a 40 mgA/hr, 3 a 35 mgA/hr, 3 a 30 mgA/hr, 3 a 20 mgA/hr, 3 a 10 mgA/hr, 3 a 5 mgA/hr, 1 a 3 mgA/hr, 0.1 a 30 mgA/hr, preferiblemente a un a tasa que no excede 0.01, 0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 mgA/hr.

Aspectos de la invención se relacionan con una forma de dosis que libera el compuesto polialcohol ciclohexano en un ambiente de uso (por ejemplo plasma, cerebro o CSF), suministrando la forma de dosis (1) liberaciones de no más de aproximadamente 70%, 80% o 90% en peso del compuesto de polialcohol ciclohexano contenido allí dentro de las primeras horas luego de la entrada en un ambiente de uso y (2) liberar un compuesto de polialcohol ciclohexano a una tasa de por lo menos aproximadamente 0.01 a 40 mgA/hr, 0.1 a 40 mgA/hr, 1 a 40 mgA/hr, 2 a 40 mgA/hr, 3 a 40 mgA/hr, 3 a 40 mgA/hr, 3 a 35 mgA/hr, 3 a 30 mgA/hr, 3 a 20 mgA/hr, 3 a 10 mgA/hr, 3 a 5 mgA/hr, 1 a 3 mgA/hr, 0.1 a 30 mgA/hr, preferiblemente a una tasa que no excede 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, o 35 mgA/hr, más preferiblemente a una tasa que no excede 20, 25 o 30 mgA/hr.

Tasas bajas de las tasas de liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano están dentro del alcance de la invención particularmente para un peso bajo y/o pacientes de edad. Así una tasa de liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano de aproximadamente 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 mgA/hr después de la ingestión representa un perfil dentro del alcance de una modalidad de la invención. La tasa puede ser suficiente para suministrar una cantidad terapéuticamente suficiente del compuesto de polialcohol ciclohexano antes de que la forma de dosis se limpie. De acuerdo con esto, en una modalidad, las formas de dosis de acuerdo con la invención liberan el compuesto de polialcohol ciclohexano a una tasa de por lo menos aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mgA/hr.

Esta invención suministra una forma de liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano adecuada para la administración, tal como la administración oral a un sujeto en particular a un mamífero, que da como resultado en una concentración del compuesto de polialcohol ciclohexano máxima en el plasma o CSF, C_{max}, que es menos de aproximadamente 80% del C_{max} determinado cuando una dosis igual del compuesto de polialcohol ciclohexano se administra al mamífero, en la forma de una forma de dosis de liberación inmediata. En una modalidad, la forma de dosis de liberación sostenida (1) liberan no más de aproximadamente 70%, 80% o 90% en peso del compuesto de polialcohol ciclohexano contenido allí dentro de la primera hora luego de la ingestión y (2) libera el compuesto de polialcohol ciclohexano a una tasa de por lo menos aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 mgA/hr.

En un aspecto, una forma de dosis del compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación sostenida de acuerdo con la invención se relaciona con por lo menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, o 90% en peso de su compuesto de polialcohol ciclohexano contenido dentro de las 24 horas, preferiblemente entre las 18 horas, más preferiblemente dentro de las 16 horas, dentro de las 8 horas o dentro de las 6 horas. En otros aspectos, la forma de dosis de acuerdo con la invención libera sustancialmente todo su compuesto de polialcohol ciclohexano mucho antes de las 24 horas a una tasa que no exceda aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 mgA/hr.

En un aspecto, una forma de dosis de dos veces al día del compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación controlada de acuerdo con la invención libera por lo menos 70%, 80% o 90% en peso de su compuesto de polialcohol ciclohexano contenido dentro de las 4 horas, preferiblemente dentro de las 6 horas, más preferiblemente dentro de las 8 horas.

En una modalidad, la invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración oral o un mamífero, que da como resultado una concentración de plasma del compuesto de polialcohol ciclohexano máxima, C_{max}, de aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml cuando se administra como una dosis de una vez o dos veces al día, preferiblemente una dosis de dos veces al día.. En modalidades particulares , el C_{max} está entre o desde aproximadamente 5 a 70 μg/ml, 5 a 65 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 5 a 40 μg/ml, 5 a 30 μg/ml, o 5 a 20 μg/ml.

En una modalidad, la invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración oral a un mamífero, que da como resultado una concentración del compuesto de polialcohol ciclohexano máxima en el CSF, C_{max} de aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml cuando se administra como una dosis de una o dos veces al día, preferiblemente una dosis de dos veces al día.

En otra modalidad, la invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administra oral a un mamífero, que da como resultado una concentración en el plasma máxima del compuesto de polialcohol ciclohexanol, C_{max}, de aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml cuando se administra como una dosis única o una dosis de dos veces al día, preferiblemente una dosis de dos veces al día. En una modalidad particular, el compuesto de polialcohol ciclohexano se libera durante 4 a 12, 6 a 12 u 8 a 12 horas.

En otra modalidad, la invención suministra una forma de dosis de liberación sostenido de un compuesto de polialcohol ciclohexano adecuado para la administración oral a un mamífero, que da como resultado una concentración del compuesto de polialcohol ciclohexano máxima en el CSF, C_{max}, de aproximadamente 1 a 125 μg/ml, 1 a 100 μg/ml, 1 a 90 μg/ml, 1 a 80 μg/ml, 1 a 70 μg/ml, 1 a 60 μg/ml, 1 a 50 μg/ml, 1 a 40 μg/ml, 1 a 30 μg/ml, 1 a 20 μg/ml, 1 a 10 μg/ml, 1 a 5 μg/ml, 5 a 125 μg/ml, 5 a 100 μg/ml, 5 a 70 μg/ml, 5 a 50 μg/ml, 10 a 100 μg/ml, 10 a 90 μg/ml, 10 a 80 μg/ml, 10 a 70 μg/ml, 10 a 60 μg/ml, 10 a 50 μg/ml, 10 a 40 μg/ml, 10 a 30 μg/ml, o 10 a 20 μg/ml, cuando se administra como un a dosis única o de una dosis de dos veces al día preferiblemente una dosis de dos veces al día. En una modalidad particular, el compuesto de polialcohol ciclohexano se libera durante 4 a 12, 6 a 12 u 8 a 12 horas.

En una modalidad adicional, la invención suministra una forma de dosis de liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano para la administración oral a un mamífero, que resulta en una concentración en el plasma del compuesto de

polialcohol ciclohexano máxima, C_{max} de aproximadamente 5 a aproximadamente 125 μg/ml, 5 a aproximadamente 100 μg/ml, 5 a aproximadamente 70 μg/ml, 5 a aproximadamente 50 μg/ml, 10 a aproximadamente 120 μg/ml, 10 a aproximadamente 100 μg/ml, 10 a aproximadamente 90 μg/ml, 10 a aproximadamente 80 μg/ml, 10 a aproximadamente 70 μg/ml, 10 a aproximadamente 50 μg/ml, o 10 a aproximadamente 40 μg/ml, en donde los niveles en el plasma a C_{max} no exceden dos veces los niveles en el plasma 24 horas después de la administración.

En aspectos de la invención, las formas de dosis del compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación sostenida suministra un C_{max} disminuido con relación al C_{max} para las formas de dosis de liberación inmediata que contienen cantidades iguales del compuesto de polialcohol ciclohexanol. En aspectos particulares, una forma de dosis de liberación sostenida exhibe un C_{max} que es menor o igual a aproximadamente 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% del C_{max} suministrado por una cantidad equivalente del compuesto de polialcohol ciclohexano en una forma de liberación inmediata.

Las formas de dosis de la invención pueden suministrar adicionalmente una exposición al fármaco en la sangre total la cual, con relación a una cantidad equivalente del compuesto de polialcohol ciclohexano en una forma de dosis de liberación inmediata, no disminuye proporcionalmente tanto como la C_{max} de liberación sostenida. En una modalidad, la forma de dosis del compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación sostenida exhibe un C_{max} que es 50% 55%, 60%, 65%, o 70% del C_{max} producido mediante una forma de dosis del compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación inmediata, y exhibe un AUC que es mayor del 60%, 65%, 70%, 75%, u 80% de aquella suministrada por la forma de dosis de liberación inmediata.

Una forma o formulación de dosis puede estar en cualquier forma adecuada para la administración a un sujeto, que incluye sin limitación, una forma adecuada para administración oral, parenteral, intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular. Una forma o formulación de dosis puede estar en una forma para el consumo por un sujeto tal como una píldora, comprimido, capsuleta, cápsula de gelatina suave y dura, pastilla, saco, oblea, "vegicap", gota líquida, elixir, suspensión, emulsión, solución, jarabe, aerosol (como un sólido o en un medio un líquido) supositorio, solución inyectable estéril, y/o polvo empacado estéril para la inhibición de formación amiloide, sedimentación, acumulación, y/o persistencia, sin importar de su configuración clínica.

En un aspecto de la invención la forma o formulación de dosis es una forma o formulación de dosis oral que incluye sin limitación comprimidos, capsuletas, cápsulas de gelatina suave y dura, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. En otro aspecto de la invención la forma o formulación de dosis es una forma de dosis parenteral que incluye sin limitación una sustancia activa en un disolvente acuoso y no acuoso estéril, tal como agua, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica, solución amortiguadora, u otros disolvente convenientemente utilizados para la administración parenteral.

En aspectos de la invención una forma de dosis es un comprimido que incluye tabletas comprimidas, comprimidos recubiertos, comprimidos osmóticos, y otras formas conocidas en la técnica. En otros aspectos de la invención, la forma de dosis es una cápsula bien conocida en la técnica. En aún otros aspectos de la invención, la forma de dosis es una píldora que abarca las formas de dosis sólidas, pequeñas, redondas que comprenden micropartículas mezcladas con un ligador y otros excipientes. [Ver por ejemplo, el texto estándar, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21st

Edition. 2005, University of the Sciences in Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company), y en la Faramcopeia de los Estados Unidos: The National Formulary (USP 24 NF19) publicado en 1999].

Las formas de dosis y las formulaciones se pueden elaborar mediante métodos apropiados conocidos en la técnica para obtener una estructura para producir un perfil farmacocinético benéfico, en particular un perfil farmacocinético sostenido. Por ejemplo, las formas de dosis de liberación inmediata oral de dosis sólida se comercializan por Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer, y Yamanouchi-Shaklee. Una forma de dosis de liberación sostenida se puede hacer utilizando técnicas estándar que incluyen pero no se limitan a aquellas descritas en la Pat. U.S. No. 5,980,942 de Katzhendler et al; Development of a Controlled Release Matrix Tablet Containing a Water-Soluble Drug Utilizing Hypromellose and Ethylcellulose. Dasbach, T et al., The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; The Effect of Process Conditions on Various Sustained Release Formulations During Wet Granulation. Inbasekaran P. y Balwinski, K. The Dow Chemical Company, Midland. Mich. 48674; Direct Compression of Sustained-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Hypromellose and MCC: Effects of a Lubricant T. D. Cabelka Technical Service and Development for METHOCEL Cellulose Ethers Larkin Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland. Mich. 48674; y, Lab-Scale to Full Production Scale Evaluation of a Controlled-Release Formulation Based on Hypromellose and Manufactured Using Roll Compaction Technology Sheskey1, P. et al., The Dow Chemical Company Larkin Laboratory, Midland. Mich. 48674.2 The Vector Corporation Marion, Iowa 52302.

Una forma o formulación de dosis de la invención típicamente comprende portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables que no interfieren con la efectividad o la actividad del ingrediente activo y que no son tóxicos para los

pacientes. Un portador, excipiente, o vehículo incluye sin limitación, diluyentes, ligadores, adhesivos, lubricantes, desintegrantes, agentes de masa, agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguantes de pH, y materiales misceláneos tales como los absorbentes que pueden ser necesarios con el fin de elaborar o suministrar una formulación o forma de dosis de la invención para suministrar un perfil farmacocinética benéfico. Ejemplos de portadores, diluyentes, o excipientes adecuados se discuten adelante.

Los diluyentes útiles para la elaboración de las formas o formulaciones de dosis de la invención incluyen celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel FMC Corp., Filadelfia, Pa), por ejemplo, los grados de celulosa microcristalina a los cuales se han agregado los ligadores tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, las ceras tales como la parafina, los aceites vegetales modificados, la cera carnauba, el aceite de ricino hidrogenado, la cera de abejas, y similares, así como también los polímeros tales como la celulosa, los ésteres de celulosa, los éteres de celulosa, poli(vinil cloruro), poli(vinil acetato), copolímeros de vinil acetato y etileno, poliestireno, y similares. En aspectos de la invención el tamaño de partícula medio para la celulosa microcristalina generalmente varía desde aproximadamente 90 μm a aproximadamente 200 μm. La celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 70% en peso, en particular en una cantidad desde aproximadamente 30-70 % en peso.

Una forma o formulación de dosis de la invención puede opcionalmente comprender ligadores solubles en agua o agentes modificadores de liberación que incluyen azúcares, polímeros solubles en agua, por ejemplo celulosas tal como etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (H PC), hidroxiporpilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, poli (N-vinil-2-pirrolidinona) (PVP), poli(óxido de etileno) (PEO),

polipropilpirrolidona, poli(vinil alcohol), (PVA), polietilenglicol, almidón, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, alginatos, y goma arábiga) y otras tales como materiales naturales y sintéticos, y ceras. Los materiales adecuados solubles en agua incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, y manitol, así como también HPC, HPMC; y PVP.

Una forma o formulación de dosis de la invención en la forma de un comprimido puede opcionalmente comprender lubricantes para evitar que un comprimido o ponche se pegue en la boquilla. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de calcio, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, esteril fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc. Un lubricante está presente, por ejemplo, en una cantidad desde aproximadamente 0.55% en peso a aproximadamente 4.0% en peso.

Una forma o formulación de dosis de la invención puede opcionalmente comprender desintegrantes para desintegrar la forma de dosis y liberar el compuesto de polialcohol cíclico. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, polacrilin potasio, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. La cantidad de desintegrante incluida en la forma de dosis dependerá de factores, que incluyen las propiedades de la dispersión, y las propiedades del desintegrante seleccionado. Un desintegrante puede generalmente comprender de 1% en peso a 15% en peso, preferiblemente de 1% en peso a 10% en peso de la forma de dosis.

Una forma o formulación de dosis de la invención puede opcionalmente comprender excipientes ácidos solubilizantes para incrementar la tasa de liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol, incrementar la cantidad total del compuesto de polialcohol ciclohexano liberado, y potencialmente incrementar la absorción y consecuentemente la biodisponibilidad del compuesto de polialcohol ciclohexanol, particularmente de las formulaciones de matriz que liberan el compuesto de polialcohol ciclohexano durante un período de seis horas o más. Ejemplos de excipientes ácidos solubilizantes incluyen ácido málico, ácido cítrico, ácido eritórbico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido glutámico, ácido maléico, ácido aconítico, y ácido aspártico y excipientes solubilizantes tales como glicéridos parciales, glicéridos, derivados de glicérido, ésteres de polietilenglicol, ésteres de polipropilenglicol, ésteres de alcohol polihídrico, éteres de polioxietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietileno sorbitan, ésteres de sacárido, fosfolípidos, co-polímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, y polietilenglicoles.

Una forma de dosis de liberación sostenida o formulación de la invención puede opcionalmente comprender carbohidratos reductores. Los carbohidratos reductores son generalmente azúcares y sus derivados que contienen un grupo aldehído o cetona libre capaz de actuar como un agente reductor a través de la donación de electrones. Los carbohidratos reductores adecuados incluyen monosacáridos y disacáridos y más específicamente incluyen lactosa, glucosa, fructosa, maltosa y otros azúcares similares. Una forma o formulación de dosis puede comprender menos de aproximadamente 20% en peso de carbohidratos reductores.

Los excipientes se pueden utilizar en formas o formulaciones de dosis de la invención que incluyen almidón manitol, caolín, sulfato de calcio, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), derivados de celulosa en polvo, fosfato de calcio tribásico,

sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa.

Una forma o formulación de dosis de la invención también puede comprender polímeros que son insolubles en medio acuoso y son termoplásticos, es decir, componentes que controlan la liberación basados en polímero. Ejemplos de tales polímeros incluyen éteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.

Las estrategias para logar la liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano se conocen en la técnica e incluyen sin limitación sistemas de difusión (por ejemplo, dispositivos de reservorio y dispositivos de matriz), sistemas de disolución tales como sistemas de disolución encapsulados (por ejemplo, las píldoras de tiempo pequeñas) y los sistemas de disolución de matriz, sistemas de combinación difusión/disolución, los sistemas osmóticos, y los sistemas de resina de intercambio de ión como se describe en el texto estándar, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21st Edition. 2005, University of the Sciences in Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company).

Una clase de formas de dosis de liberación sostenida incluye comprimidos con o sin multipartículas. Un comprimido puede comprender multipartículas que se han mezclado con un ligador, desintegrantes, u otros excipientes conocidos en la técnica, y luego formadas en un comprimido que utiliza fuerzas compresivas. Los ligadores adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, gelatina, polivinil pirrolidona, polietilenglicol, y azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, y lactosa. Los desintegrantes adecuados incluyen glicolato almidón de sodio, croscarmelosa de sodio,

crospovidona, y carboximetilcelulosa de sodio. En una modalidad, un comprimido incluye un agente efervescente, (combinaciones ácido-base) que genera dióxido de carbono después de la administración para ayudar a la desintegración del comprimido. Los multiparticulados, ligador, y otros excipientes se pueden granular antes de la formación del comprimido. Los procesos de granulación en húmedo o seco bien conocidos, la compresión directa o los procesos de no compresión se pueden utilizar para producir unos comprimidos multiparticuladas.

Una forma de dosis de liberación sostenida puede estar en la forma de una cápsula que incluye formas de dosis sólida en la cual los multiparticulados y opcionalmente los excipientes se incluyen en un recipiente soluble duro o suave o una cubierta. Una "cápsula" también incluye formas de dosis para las cuales el cuerpo de la forma de dosis permanece sustancialmente intacto durante su residencia en el ambiente de uso. Luego de la administración, la cubierta de la cápsula típicamente se disuelve o se desintegra, liberando los contenidos de la cápsula. Las cápsulas se pueden producir utilizando procesos bien conocidos en la técnica.

Una forma de dosis de liberación sostenida también puede estar en la forma de píldoras, es decir, formas de dosis sólidas, pequeñas, redondas, que comprenden multiparticulados mezclados con un ligador y otros excipientes. Luego de la administración, la píldora se desintegra, permitiendo que los multiparticulados se dispersen allí. Las píldoras se pueden producir utilizando procesos bien conocidos en la técnica.

Formas de Dosis Multicomponente

En una modalidad, la presente invención suministra una composición de liberación modificada multiparticulada que suministra un compuesto de polialcohol ciclohexano de una manera pulsátil suministrando un perfil de plasma similar a dos dosis secuenciales de una forma de dosis de liberación inmediata.

En aún otra modalidad, la presente invención suministra una composición de liberación modificada multiparticulada que suministra un compuesto de polialcohol ciclohexano de una manera continua.

En aún otra modalidad, la presente invención suministra una composición de liberación modificada multiparticualda en la cual una primera porción del compuesto de polialcohol ciclohexano se libera inmediatamente luego de la administración y una o más porciones subsecuentes del compuesto de polialcohol ciclohexano se liberan después de un tiempo inicial de retraso.

En una modalidad, la presente invención suministra una composición de liberación modificada multiparticulada en la cual las partículas pueden, según se desee, contener un recubrimiento de liberación modificado y/o un material de matriz de liberación modificada.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que tiene un primer componente que comprende partículas que contienen el ingrediente, y por lo menos un componente posterior que comprende partículas que contienen el ingrediente activo, cada componente posterior tiene una tasa y/o duración de liberación diferente del primer componente en donde por lo menos uno de dichos componentes comprenden partículas que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexanol. Las partículas que contienen fármaco se pueden recubrir con

un recubrimiento de liberación modificada. Alternativa o adicionalmente, las partículas que contienen fármaco pueden comprender un material de matriz de liberación modificada. Luego del suministro oral, la composición suministra el compuesto de polialcohol ciclohexano de una manera pulsátil. En una modalidad, el primer componente suministra una liberación inmediata del compuesto de polialcohol ciclohexanol, y uno o más componentes posteriores suministran una liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexanol. En tales modalidades, el componente de liberación inmediata sirve para acelerar el inicio de la acción al minimizar el tiempo desde la administración hasta un nivel de concentración en el plasma terapéuticamente efectivo, y uno o más componentes subsecuentes sirven para minimizar la variación en los niveles de concentración en el plasma y/o mantener una concentración en el plasma terapéuticamente efectiva a través del intervalo de dosificación.

El recubrimiento de liberación modificado y/o el material de matriz de liberación modificada puede originar un tiempo de retraso entre la liberación del ingrediente activo de la primera población de las partículas que contienen el ingrediente y la liberación del ingrediente activo proveniente de las poblaciones subsecuentes de las partículas que contienen el ingrediente activo. Cuando más de una población de partículas que contienen el ingrediente activo suministran una liberación modificada, el recubrimiento de liberación modificada y/o el material de matriz de liberación modificada pueden originar un tiempo de retraso entre la liberación del ingrediente activo proveniente de las diferentes poblaciones de las partículas que contienen el ingrediente activo. La duración de estos tiempos de retraso se puede variar al alterar la composición y/o la cantidad de recubrimiento de liberación modificada y/o alterar la composición y/o la cantidad de material de matriz de liberación modificada utilizada. Así, la duración del tiempo de

retraso se puede diseñar para semejar un perfil de plasma deseado, tal como un perfil de dosificación de dos veces al día desde una formulación de liberación inmediata.

En razón a que el perfil del plasma producido por la composición de liberación modificada luego de la administración es sustancialmente similar al perfil de plasma producido por la administración de dos o más formas de dosis de liberación inmediata dadas secuencialmente, la composición de liberación modificada de la presente invención es particularmente útil para administrar un compuesto de polialcohol ciclohexanol. De acuerdo con esto en otro aspecto de la presente invención, la composición se puede diseñar para producir un perfil de plasma que minimiza o elimina las variaciones en los niveles de concentración del plasma asociados con la administración de dos o más formas de dosis de liberación inmediata dadas secuencialmente. En tales modalidades, la composición se puede suministrar con un componente de liberación inmediata para acelerar el inicio de acción al minimizar el tiempo desde la administración a un nivel de concentración en el plasma terapéuticamente efectivo, y por lo menos un componente de liberación modificado para mantener un perfil de liberación sostenido con un nivel de concentración en el plasma terapéuticamente efectivo a través del intervalo de dosificación.

Los ingredientes activos en cada componente pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, la composición puede comprender componentes que comprenden solo el compuesto de polialcohol ciclohexano como el ingrediente activo. De manera alternativa, la composición puede comprender un primer componente que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, y por lo menos un componente posterior que comprende un ingrediente activo diferente del compuesto de polialcohol ciclohexanol, adecuado para la co-administración con el compuesto de polialcohol ciclohexanol, o un primer componente que contiene un ingrediente activo diferente del compuesto de

polialcohol ciclohexanol, y por lo menos un componente posterior que comprende el compuesto de polialcohol ciclohexanol. Dos o más ingredientes activos se pueden incorporar en el mismo componente cuando los ingredientes activos son compatibles uno con el otro. un ingrediente activo presente en un componente de la composición se puede acompañar por, por ejemplo, un compuesto mejorador o un compuesto sensibilizador en otro componente de la composición, con el fin de modificar la biodisponibilidad o el efecto terapéutico de éste.

Como se utiliza aquí, el término "mejorador" se refiere a un compuesto que es capaz de mejorar la absorción y/o biodisponibilidad de un ingrediente activo al promover el transporte neto a través del tracto gastrointestinal en un animal, tal como un humano. Los mejoradores incluyen pero no se limitan a: ácidos grasos de cadena media, sales, ésteres, éteres y derivados de éstos, que incluyen glicéridos y triglicéridos; tensoactivos no iónicos tale como aquellos que se pueden preparar al hacer reaccionar óxido de etileno con un ácido graso, un alcohol graso, un alquilfenol o un éster de ácido graso de sorbitán o glicerol; inhibidores de citocromo P450, inhibidores de P-glicoproteína y similares; y mezclas de dos o más de estos agentes.

En aquellas modalidades en las cuales más de un componente que contiene fármaco está presente, la proporción del compuesto de polialcohol ciclohexano contenida en cada componente puede ser igual o diferente dependiendo del régimen de dosificación deseado. El compuesto de polialcohol ciclohexano presente en el primer componente y en los componentes posteriores puede ser cualquier cantidad suficiente para producir un nivel de concentración en el plasma terapéuticamente efectivo, preferiblemente a un nivel constante.

Las características de liberación en el tiempo para el suministro del compuesto de polialcohol ciclohexano de cada uno de los componentes pueden variar al modificar la composición de cada componente, incluyendo modificar cualquiera de los excipientes y/o recubrimientos que puedan estar presentes. En particular, la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano se puede controlar al cambiar la composición y/o la cantidad del recubrimiento de liberación modificada sobre las partículas, si tal recubrimiento está presente. Si más de un componente de liberación modificada está presente, el recubrimiento de liberación modificada para cada uno de estos componentes puede ser igual o diferente. De manera similar, cuando la liberación modificada se facilita por la inclusión de un material de matriz de liberación modificada, la liberación del ingrediente activo se puede controlar mediante la elección y la cantidad del material de matriz de liberación modificada utilizado. El recubrimiento de liberación modificado puede estar presente, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el tiempo de retraso deseado para cada componente particular. El recubrimiento de liberación modificada puede estar presente, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el retraso de tiempo deseado entre los componentes.

El tiempo de retraso y/o el tiempo de demora para la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano para cada componente también se puede variar al modificar la composición de cada uno de los componentes, incluyendo modificar cualquier excipiente o recubrimientos que puedan estar presentes. Por ejemplo, el primer componente puede ser un componente de liberación inmediata en donde el compuesto de polialcohol ciclohexanol, se libera inmediatamente luego de la administración. El segundo y posterior componente(s) puede ser, por ejemplo, un componente de liberación inmediata retrasado en el tiempo tal como se describe o, alternativamente, un componente de liberación sostenida o liberación extendida retrasado en el tiempo en el

cual el compuesto de polialcohol ciclohexanol, se libera en una forma controlada durante un período extendido de tiempo.

Como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, la naturaleza exacta de la curva de concentración del plasma se influenciará por la combinación de todos estos factores ya descritos. En particular, el tiempo de retraso entre el suministro y el inicio de la absorción del compuesto de polialcohol ciclohexanol, en cada componente que contiene el compuesto de polialcohol ciclohexano se puede controlar al variar la composición y el recubrimiento (si está presente) de cada uno de los componentes. Así mediante la variación de la composición de cada componente (que incluye la cantidad y la naturaleza de él o los ingredientes activos) y mediante la variación del tiempo de retraso, se pueden obtener numerosas liberaciones y perfiles de plasma. Dependiendo de la duración del tiempo de retraso entre la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano de cada componente y la naturaleza de la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano de cada componente (es decir, liberación inmediata, liberación sostenida, etc.), el perfil del plasma puede ser continuo (es decir, que tiene un máximo único) o pulsátil en el cual los picos en el perfil del plasma pueden ser bien separados y claramente definidos (por ejemplo, cuando el tiempo de retraso es largo) o superimpuestos en un grado (por ejemplo, cuando el tiempo de retraso es corto), como sería el caso para los programas de dosificación de oferta de las formas de dosis de liberación inmediata.

El perfil del plasma producido de la administración de una unidad de dosis única que comprende la composición de la presente invención es ventajoso cuando es deseable suministrar dos pulsos del ingrediente activo sin la necesidad de la administración secuencial de dos dosis unitarias.

Se puede utilizar cualquier material de recubrimiento que modifique la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol, de la manera deseada. En particular, los materiales de recubrimiento adecuados para uso en la práctica de la presente invención incluyen pero no se limitan a materiales de recubrimiento de polímero, tales como ftalato de acetato de celulosa, trimaletato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinil acetato, copolímeros de amonio metacrilato tales como aquellos vendidos bajo la marca Eudragit® RS y RL, ácido poli acrílico y copolímeros de poli acrilato y metacrilato tales como aquellos vendidos bajo la marca Eudragit® S y L, acetato de polivinil acetaldietilamino, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, shellac; hidrogeles y materiales formadores de gel, tales como polímeros de carboxivinilo, alginato de sodio, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, polivinil alcohol, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, almidón, y polímeros reticulados basados en celulosa – en los cuales el grado de reticulación es bajo con el fin de facilitar la adsorción de agua y la expansión de la matriz del polímero, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón reticulado, celulosa microcristalina, quitina, copolímero de aminoacrilo-metacrilato (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pululan, colágeno, caseína, agar, goma arábiga, carboximetilcelulosa de sodio, (polímeros hidrófilos hinchables) poli(hidroxialquilmetacrilato) (mol. peso ~5k-5,000k), polivinilpirrolidona (mol. peso ~10k-360k), hidrogeles aniónicos y catiónicos, polivinil alcohol que tiene un residuo de acetato bajo, una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa, copolímeros de anhídrido maléico y estireno, etileno, propileno o isobutileno, pectina (mol. peso ~30k-300k), polisacáridos tal como agar, acacia, karaya, tragacanto, alginas y guar, poliacrilamidas, óxidos de polietileno Polyox® (mol. peso ~100k-5,000k), polímeros de acrilato AquaKeep®, diésteres de poliglucan, polivinil alcohol reticulado y poli N-vinil-2-pirrolidona, glucolato de almidón de sodio (por ejemplo, Explotab®; Edgard Mandell C. Ltd.); polímeros hidrófilos tales como polisacáridos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa

de sodio o calcio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, nitro celulosa, carboximetilcelulosa, éteres de celulosa, óxidos de polietileno (por ejemplo, Polyox®, Union Carbide), metiletilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, gelatina, colágeno, almidón, maltodextrina, pululan, polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, poli vinil acetato, ésteres de ácido graso glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros con ácido metracrílico, otros derivados de ácido acrílico, ésteres de sorbitan, gomas naturales, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amonio, alginatos de sodio, calcio, potasio, propilenglicol alginato, agar, y gomas tales como arábiga, karaya, fríjol locust, tragacanto, carrageninas, guar, xantano, escleroglucan y mezclas y combinaciones de éstos. Como se apreciará por la persona experta en la técnica, los excipientes tales como plastificadores, lubricantes, disolventes y similares se pueden agregar al recubrimiento. Los plastificadores adecuados incluyen por ejemplo monoglicéridos acetilados; butil ftalil butil glicolato; dibutil tartrato; dietil ftalato; dimetil eftalato; etil ftalil etil glicolato; glicerina; propilenglicol; triacetin; citrato; tripropioin; diacetin; dibutil ftalato; acetil monoglicérido; polietilenglicoles; aceite de ricino; trietil citrato; alcoholes polihídricos, glicerol, ésteres de acetato, glicerol triacetato, acetil trietil citrato, dibenzil ftalato, dihexil ftalato, butil octil ftalato, diisononil ftalato, butil octil ftalato, dioctil azelato, tallato epoxidizado, triisoctil trimelitato, dietilhexil ftalato, di-n-octil ftalato, di-i-octil ftaltao, di-i-decil ftalato, di-n-undecil ftatlato, di-n-tridecil ftalato, tri-2-etilhexil trimelitato, di-2-etilhexil adipato, di-2-etilhexil sebacato, di-2-etilhexil azelato, dibutil sebacato.

Cuando el componente de liberación modificada comprende un material de matriz de liberación modificada, se puede utilizar cualquier material de matriz de liberación modificada adecuado o combinación adecuada de los materiales de matriz de liberación modificada. Tales materiales se conocen por aquellos expertos en la técnica. El término "material de matriz de liberación modificada" como se utiliza aquí incluye

polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos y mezclas de éstos que son capaces de modificar la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol, dispersados en éste in vitro o in vivo. Los materiales de matriz de liberación modificada adecuados para la práctica de la presente invención incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, alquilcelulosas tales como metilcelulosa y etilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, polivinilacetato de ftalato, polialquilmetacrilatos, acetato de polivinilo y mezcla de éstos.

Una composición de liberación modificada de acuerdo con la presente invención se puede incorporar en cualquier forma de dosis adecuada que facilite la liberación del ingrediente activo de una manera pulsátil. En una modalidad, la forma de dosis comprende una mezcla de diferentes poblaciones de partículas que contienen el ingrediente activo que hacen la liberación inmediata y el componente de liberación modificado, la mezcla se llena en cápsulas adecuadas, tal como cápsulas de gelatina dura y suave. Alternativamente, las diferentes poblaciones individuales de las partículas que contienen el ingrediente activo se pueden comprimir (opcionalmente con excipientes adicionales) en mini-comprimidos que se pueden llenar sustancialmente en cápsulas en las proporciones apropiadas. Otra forma de dosis adecuada es aquella de un comprimido multicapa. En este caso el primer componente de la composición de liberación modificada puede estar comprimido en una capa, con el componente posterior estando posteriormente agregado a una capa posterior del comprimido multicapa. Las poblaciones de las partículas que hacen la composición de la invención pueden adicionalmente estar incluidas en formas de dosificación de disolución rápida tales como una forma de dosis efervescente o una forma de dosis de fundido rápido.

En una modalidad, la composición comprende por lo menos dos componentes que contienen un compuesto de polialcohol ciclohexanol: un primer componente y uno o más componentes posteriores. En tal modalidad, el primer componente de la composición puede exhibir una variedad de perfiles de liberación que incluyen perfiles en los cuales sustancialmente todo el compuesto de polialcohol ciclohexano contenido en el primer componente se libera rápidamente luego de la administración de la forma de dosis, liberada rápidamente pero después de un retraso en el tiempo (liberación retrasada), o liberación lentamente durante el tiempo. En una de tales modalidades, el compuesto de polialcohol ciclohexano contenido en el primer componente se libera rápidamente luego de la administración a un paciente. Como se utiliza aquí, "rápidamente liberado" incluye perfiles de liberación en los cuales por lo menos aproximadamente 20% - 60% del ingrediente activo de un componente se libera dentro de aproximadamente una hora después de la administración, el término "liberación retrasada" incluye perfiles de liberación en los cuales el ingrediente activo de un componente se libera (rápidamente o lentamente) después de retraso en el tiempo, y los términos "liberación controlada" y "liberación extendida" incluye perfiles de liberación en los cuales por lo menos aproximadamente 40% - 80% del ingrediente activo contenido en un componente se libera lentamente.

El segundo componente de tal modalidad también puede exhibir una variedad de perfiles de liberación que incluyen un perfil de liberación inmediato, un perfil de liberación retrasado o un perfil de liberación controlado. En una de tales modalidades, el segundo componente exhibe un perfil de liberación retrasado en el cual el compuesto de polialcohol ciclohexano se libera después de un retraso en el tiempo.

El perfil de plasma producido mediante la administración de las formas de dosis de la presente invención que comprende un componente de liberación inmediata que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, o micropartículas que contienen un compuesto de polialcohol ciclohexanol, y por lo menos un componente de liberación modificado que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexanol, o micropartículas que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexanol, pueden ser sustancialmente similares al perfil de plasma producido mediante la administración de dos o más formas de dosis IR dadas secuencialmente, o el perfil de plasma producido mediante la administración de formas de dosis de liberación separada IR y modificada. De acuerdo con esto, las formas de dosis de la presente invención son particularmente útiles para administrar el compuesto de polialcohol ciclohexanol, donde el mantenimiento de los parámetros farmacocinéticos puede ser deseado pero es complejo.

En una modalidad, la composición y las formas de dosis orales sólidas que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexano de liberación de la composición, de tal forma que sustancialmente todo el compuesto de polialcohol ciclohexano contenido en el primer componente se libere antes de la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano desde por lo menos un componente posterior. Cuando el primer componente comprende un componente IR, por ejemplo, es preferible que la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano proveniente de por lo menos un componente subsecuente se retrase hasta que sustancialmente todo el compuesto de polialcohol ciclohexano en el componente IR se haya liberado. La liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano desde por lo menos un componente posterior se puede retrasar como se detalló anteriormente mediante el uso de unos recubrimientos de liberación modificada y/o un material de matriz de liberación modificada.

Como se describe aquí, la presente invención también incluye varios tipos de sistemas de liberación modificada mediante los cuales el compuesto de polialcohol ciclohexanol, se puede suministrar de una manera pulsátil o continua. Estos sistemas incluyen pero no se limitan a: películas con un compuesto de polialcohol ciclohexanol, o micropartículas que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexanol, en una matriz de polímero (dispositivos monolíticos); sistemas en los cuales el compuesto de polialcohol ciclohexanol, o las micropartículas que contienen el mismo, están contenidas por un polímero (dispositivos reservorios); partículas poliméricas coloidales o microencapsulados (micropartículas, microesferas o nanopartículas) en la forma de reservorios y dispositivos de matriz; sistemas en los cuales el compuesto de polialcohol ciclohexanol, o las micropartículas que contienen el mismo, están contenidas por un polímero que contiene un aditivo hidrófilo y/o lixiviable por ejemplo, un segundo polímero tensoactivo o plastificador, etc., para dar un dispositivo poroso, o un dispositivo en el cual el compuesto de polialcohol ciclohexano liberado puede ser osmóticamente controlado (tanto el reservorio como los dispositivos de matriz); los recubrimientos entéricos (son ionizables y disolvibles a un pH adecuado); los polímeros (solubles) con moléculas y dispositivos del compuesto de polialcohol ciclohexano colgantes anexas (covalentemente) donde la tasa de liberación se controla dinámicamente: por ejemplo, la bomba osmótica.

Los polímeros utilizados en los recubrimientos de liberación sostenida son necesariamente biocompatibles, e idealmente biodegradables. Ejemplos de ambos polímeros de ocurrencia natural tales como Aquacoat® (FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division, Filadelfia, USA) (etilcelulosa mecánicamente esferonizada hasta un tamaño de sub-micron, dispersiones de pseudos-látex basadas en agua), y también polímeros sintéticos tales como Eudragit® (Röhm y Haas) el rango de copolímeros de poli(acrilato, metacrilato) se conocen en la técnica.

Dispositivos Monolíticos (Dispositivos de Matriz)

Los dispositivos monolíticos (matriz) se pueden utilizar para controlar la liberación de un fármaco. Esto es posible porque ellos son relativamente fáciles de fabricar comparados con los dispositivos de reservorio, y el peligro de una alta dosis accidental que podría dar como resultado la ruptura de la membrana de un dispositivo de reservorio no está presente. En tal dispositivo, el agente activo está presente como una dispersión dentro de la matriz de polímero, y ellos se forman típicamente por la compresión de una mezcla de polímero/fármaco o mediante la disolución o fundición. Las propiedades de liberación de dosis de los dispositivos monolíticos pueden ser dependientes de la solubilidad del fármaco en la matriz de polímero o, en el caso de las matrices porosas, la solubilidad en la solución de desaguado dentro de la red de poros de partículas, y también la tortuosidad de la red (en mayor proporción que la permeabilidad de la película), dependen de si el fármaco está dispersada en el polímero o disuelta en el polímero. Para cargas bajas de fármaco (0 a 5% P/V), el fármaco se liberará *mediante un mecanismo de solución-difusión (en la ausencia de poros)*. A cargas mayores (5 a 10% P/V), el mecanismo de liberación estará complicado por la presencia de cavidades formadas cerca de la superficie del dispositivo en la medida en que el fármaco se pierde: tales cavidades se llenan con el fluido del ambiente que incrementa la tasa de liberación del fármaco.

Es común agregar un plastificador (por ejemplo, un poli(etilenglicol), abreviado como PEG), un tensoactivo, o adyuvante (es decir, un ingrediente que incrementa la efectividad), a los dispositivos de matriz (y los dispositivos de reservorio) como una media para mejorar la permeabilidad (aunque, en contraste, los plastificadores pueden

ser fugitivos, y servir simplemente para ayudar a la formación de película y, de esta manera, disminuir la permeabilidad).

Los tensoactivos sobre los dispositivos de matriz (hidrófobos) pueden incrementar la tasa de liberación de un fármaco mediante tres mecanismos posibles: (i) solubilización incrementada, (ii) "humectabilidad" mejorada del medio de disolución, y (iii) la formación de poro como resultado de la lixiviación del tensoactivo. Ejemplos de tensoactivos adecuados incluyen los tensoactivos de marca Eudragit® tales como Eudragit® RL 100, Eudragit® RS, Eudragit® RL, y RS 100 plastificado mediante sorbitol. La más grande influencia en la liberación se efectúa mediante tensoactivos que son más solubles debido a la formación de daños en la matriz que permiten la disolución del medio de acceso hacia dentro de la matriz. Los dispositivos del compuesto que consisten de una matriz de polímero/fármaco recubiertos en un polímero que no contiene fármaco también existe. Tal dispositivo se puede formar de redes de Eudragit® acuosas, y suministran una liberación continua mediante la difusión del fármaco proveniente del núcleo a través de la cubierta. De manera similar, un núcleo de polímero que contiene el fármaco se puede producir y recubrir con la cubierta que es erosionada por los fluidos gástricos. La tasa de liberación del compuesto del fármaco proveniente de la cubierta puede ser relativamente lineal (una función del proceso de difusión limitante de la tasa a través de la cubierta) e inversamente proporcional al grosor de la cubierta, mientras que la liberación proveniente de un núcleo como se describió solo puede disminuir con el tiempo.

Una forma de dosis de liberación sostenida contemplada por la presente invención incluye sistemas de matriz, en los cuales un compuesto polialcohol ciclohexano se disuelve, embebe o dispersa en una matriz de otro material que sirve para hacer más lenta la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexano in vivo. Un

sistema de matriz puede ser un comprimido de matriz que permanece sustancialmente intacta durante el período de liberación sostenida. Los comprimidos de matriz pueden ser parcialmente recubiertas con un polímero que impide la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol. Los materiales de matriz útiles para la elaboración de las formas de dosis incluyen diluyentes que son celulosa microcristalina (por ejemplo, AviceltE FMC Corp., Filadelfia, Pa). Una forma de dosis de liberación sostenida puede ser un sistema de matriz no erosionante que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano dispersado en una matriz de hidrogel. Ejemplos de materiales para formar hidrogeles incluyen polímeros de vinilo y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, y poli(óxid de etileno), en particular poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico, poli(N-vinil-2-pirolidinona), poli(vinil alcohol) y sus copolímeros uno con el otro y con monómeros hidrófobos tales como metil metacrilato, vinil acetato, y similares; los poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de poli(óxido de etileno). Un hidrogel puede comprender redes interpenetrantes de polímeros, que se pueden formar mediante la adición o mediante la polimerización de condensación. Los comprimidos de matriz se pueden hacer mediante métodos de formación de comprimido comunes en la técnica.

Un sistema de matriz puede contener multiplarticulados que comprenden una pluralidad de partículas que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexano cada partícula comprende una mezcla del compuesto de polialcohol ciclohexano con uno o más excipientes seleccionados para formar una matriz capas de limitar la tasa de disolución del compuesto de polialcohol ciclohexano en un medio acuoso. Materiales de matriz adecuados incluyen materiales insolubles en agua tales como ceras, celulosa u otros polímeros insolubles en agua, en particular celulosa microcristalina. Un sistema de matriz también puede comprender agentes modificadores de liberación solubles en agua, agentes modificadores de liberación, ácido solubilizantes o excipientes tipo

tensoactivo y similares. Los multiparticulados de matriz se pueden producir utilizando los métodos en la técnica que incluye sin limitación procesos de extrusión/esferonización o procesos de granulación rotatorios, o mediante el recubrimiento de compuestos, excipientes formadores de matriz y otros materiales de matriz sobre núcleos de semilla; o gránulos de cera de formación. Una vez formados, los multiparticulados de matriz de compuesto de polialcohol ciclohexano se pueden mezclar con excipiente compresibles tales como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio y similares y la mezcla comprimida para forma un comprimido. Los desintegrantes también se pueden emplear en los sistemas de matriz. Los comprimidos preparadas mediante este método se desintegran cuando se colocan en un medio acuoso exponiendo de esta manera las multiparticulados que liberan el compuesto de polialcohol ciclohexanol. Los multiparticulares de matriz del compuesto de polialcohol ciclohexano también se pueden rellenar en las cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura. En una modalidad, el comprimido de matriz hidrófila se suministra para liberar un compuesto de polialcohol ciclohexano de una matriz mediante difusión, erosión o disolución de la matriz, o una combinación de estos mecanismos, y opcionalmente comprende multiparticulados.

Una forma de dosis del sistema de matriz se puede recubrir o recubrir parcialmente para mejorar la tasa de liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol. En un aspecto, el comprimido de matriz esta recubierta con un recubrimiento impermeable, y un hueco o abertura se suministra en el cual el contenido del comprimido se expone. (Ver por ejemplo, Patente U.S No 4.792.448 to Ranade, and Hansson et al., J. Pharm. Sci. 77 (1988) 322-324) Los ejemplos de los materiales de recubrimiento incluyen polímeros formadores de película y ceras, en particular polímeros termoplásticos, tales como poli (etileno-co-vinilacetato), poli(vinil cloruro), etilcelulosa, y acetato de celulosa.

Películas entéricas

Los recubrimientos entéricos consisten de polímeros sensibles al pH como se describió en la técnica. Típicamente los polímeros son carboxilados e interactúan muy poco con agua a pH bajo, mientras que a pH alto los polímeros se ionizan originando el hinchamiento o la disolución del polímero. Los recubrimientos pueden por lo tanto ser diseñados para permanecer intactos en el ambiente ácido del estomago protegiendo el fármaco de este ambiente o el estomago del fármaco, pero para disolverse en el ambiente más alcalino del intestino. El núcleo del comprimido o la forma de dosis se puede adaptar a la liberación sostenida de tal forma que la tasa de liberación del fármaco se mantiene durante el tiempo.

Dispositivos de reservorio

Las formas de dosis de liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano de la invención pueden incluir sistemas moderados de membrana o de reservorio. Una aproximación típica a la liberación modificada es encapsular o contener el fármaco completamente (por ejemplo como un núcleo), dentro de la película de polímero o recubrimiento (es decir las micro cápsulas o los núcleos recubiertos con pulverizado/cocido). Varias técnicas pueden afectar el proceso de disolución pueden ser fácilmente aplicadas a los dispositivos de reservorio (por ejemplo los efectos de los aditivos la funcionalidad del polímero (y, de esta manera, el pH de disolución del desagüe), la porosidad, las condiciones de moldeado de película, etc.) y, por lo tanto, la dirección del polímero debe ser una consideración importante en el desarrollo de los dispositivos de reservorio. Modelar las características de liberación de los dispositivos de reservorio (y los dispositivos monolíticos) en los cuales el trasporte del

ciclohexanohexol, se hace mediante un mecanismo de disolución-difusión para las condiciones límite a relevantes. Cuando el ingrediente activo está en una suspensión saturada, la fuerza de manejo para liberar se mantiene constante hasta que el dispositivo ya no está saturado suministrando un perfil de liberación sustancialmente continúa. Alternativamente las cinéticas de la tasa de liberación puede ser la desoprción controlada, y una función de la raíz cuadrada del tiempo, otra liberación modificada. Ejemplos de las formas de dosis de reservorio incluyen cápsulas basadas en difusión recubierta de membrana, comprimidos, sistemas que comprenden multiparticulas. En esta forma de dosis, un reservorio del compuesto de polialcohol ciclohexano está rodeado por una membrana limitante de la tasa. El compuesto de polialcohol ciclohexano cruza la membrana mediante mecanismos de transporte en masa, por ejemplo, un mecanismo que involucra la disolución de la membrana seguido por la difusión a través de la membrana o la difusión a través de poro rellenados con líquido dentro de la membrana. Una forma de dosis del sistema de reservorio individual puede ser grande, tal como un comprimido que contiene un reservorio grande único o un sistema que contiene un multiparticulado, tal como una cápsula que contiene una pluralidad de partículas reservorio, cada una individualmente recubierta con una membrana. Un recubrimiento para uso en un sistema de reservorio puede ser no poroso y permeable a un compuesto de polialcohol ciclohexano (por ejemplo, un compuesto de polialcohol ciclohexano se puede difundir directamente a través de la membrana), o éste puede ser poroso. La membrana se puede preparar de recubrimientos de liberación sostenida conocidas en la técnica, tal como éster o éter de celulosa, un polímero acrílico, polímeros de marca Eudragit tales como Eudragit RS 100® o mezclas de polímeros.

En un aspecto de la invención, los sistemas de reservorios son comprimidos los núcleos de los comprimidos que contienen el compuesto de polialcohol ciclohexano se

pueden hacer mediante una variedad de técnicas estándar en la industria farmacéutica. Los núcleos se pueden recubrir con un recubrimiento controlador de tasa que le permite al compuesto de polialcohol ciclohexano en el reservorio o en el núcleo del comprimido difundirse hacia fuera a través del recubrimiento a la tasa deseada.

Otro ejemplo del sistema de reservorio es una forma de dosis que comprende un multiparticulado en donde cada partícula se recubre con un polímero designado para suministrar la liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexanol. Cada partícula multiparticulada comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano y uno o más excipientes como se requiere para la fabricación y desempeño. Un recubrimiento de liberación sostenido conocido en la técnica, en los recubrimientos de polímero particulares, se pueden emplear para preparar la membrana. Un recubrimiento de membrana también se puede modificar mediante la audición de plastificadores conocidos en la técnica.

Dispositivos Osmóticamente Controlados

Las formas de dosis de liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano incluyen dispositivos de suministro osmótico o "bombas osmóticas". Las bombas osmóticas comprenden un núcleo que contiene una composición osmóticamente efectiva rodeada por una membrana semipermeable. El agua pasa a través de la membrana pero los solutos se disuelven en agua perneando a través de la membrana a una tasa significativamente más lenta que el agua. Cuando se colocan en un ambiente acuoso el dispositivo lo toma de agua debido a la actividad osmótica de la composición del núcleo. Como resultado de la naturaleza semipermeable de la membrana circundante, los contenidos del dispositivo (que incluyen un polialcohol ciclohexano aquel excipientes) pueden no pasar a través de las regiones no porosas de

la membrana y son manejados mediante presiones osmóticas para dejar el dispositivo a través de una abertura o pasaje en la forma de dosis. El pasaje se puede incorporar en el dispositivo en el proceso de elaboración, formado insito mediante la ruptura de puntos débiles intencionalmente incorporados en el recubrimiento bajo la influencia de la presión osmótica, o formado insito mediante disolución y remoción y porosígenos solubles en agua incorporados en el recubrimiento. Una composición osmóticamente efectiva generalmente incluye especies solubles en agua que generan una presión osmótica coloidal, y polímeros hinchables con agua. Ejemplos de materiales útiles para formar una membrana semipermeable incluyen poliamidas, poliésteres, y derivados de celulosas, preferiblemente éteres y esteres de celulosa. Los materiales preferidos son aquellos que espontáneamente forman uno o más pasajes de salida durante la elaboración o cuando se colocan en un ambiente de uso, incluyendo polímeros con poros formados mediante inversión de fase durante la elaboración o mediante la disolución de un componente soluble en agua presente en la membrana. El dispositivo de liberación osmótica puede comprender un comprimido bicapa recubierta, un multiparticulado del compuesto de polialcohol ciclohexano recubiertos con una membrana asimétrica, o cápsulas osmóticas. La tasa de liberación permanece sustancialmente constante como una función del influjo del ambiente circundante acuoso, que suministra un volumen aproximadamente igual al volumen de toma de disolvente.

Los comprimidos hinchables recubiertos

Otra forma de dosificación de liberación sostenida del compuesto de polialcohol ciclohexano es un comprimido hinchable recubierta descrita en la EP 378404 A2 o US5792471. Los comprimidos comprenden un núcleo de comprimido comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano y un material hinchable, (por ejemplo un polímero

hidrófilo) recubierto con una membrana que contiene huecos o poros a través de los cuales el material hinchable se puede extruir y puede llevar a cabo el compuesto de polialcohol ciclohexano. Alternativamente, la membrana puede comprender porosígenos solubles en agua poliméricos o de bajo peso molecular que se disuelven en un ambiente acuoso, suministrando poros a través de los cuales el material de hinchamiento y el compuesto de polialcohol ciclohexano se puede extruir. Los porosígenos adecuados incluyen compuestos de bajo peso molecular como glicerol, sacarosa, glucosa, y cloruro de sodio y polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los huecos o los poros se pueden formar en el recubrimiento mediante huecos de perforación en el recubrimiento utilizando un láser u otros medios mecánicos. El material de membrana puede comprender un cualquier polímero formador de película que incluye polímeros que son permeables o impermeables al agua, siempre y cuando la membrana depositada sobre el núcleo de comprimidos sea porosa o contenga porosígenos solubles en agua o posea un hueco macroscópico para la salida del agua y la liberación del compuesto de polialcohol ciclohexanol. También se contemplan multiparticulados (o microesfera) con un núcleo de compuesto o polialcohol ciclohexanol/material hinchable, recubierto mediante una membrana que contiene poros o es porosígena. Una forma de dosis de comprimido hinchable recubierta también puede ser multicapa, como se describió en la EP 378404 A2 o US5792471.

La invención también contempla formas de dosificación de combinación que comprenden una combinación de características de liberación sostenida y características de liberación inmediata. Por ejemplo, una formulación o forma de dosificación de la invención puede estar en la forma de un comprimido oral que incluye una porción de liberación inmediata que comprende un compuesto de alcohol poli ciclohexano, proporcionado para un efecto terapéutico de inicio rápido, y una porción de

liberación sostenida de un compuesto de polialcohol ciclohexano, proporcionado para una duración relativamente mayor del efecto terapéutico. (Formas de dosificación de combinación también se describen por ejemplo, en la Solicitud de Publicación US No. 2003009272 y la Patente US No. 6,908,626).

Aplicaciones

La invención contempla el uso de una formulación o forma de dosificación de la invención para tratar un trastorno y/o enfermedad, en particular prevenir, y/o aliviar la severidad de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, y/o la periodicidad de la recurrencia de un trastorno y/o enfermedad descrita aquí. La invención también contempla evitar y/o tratar en mamíferos, trastornos y/o enfermedades utilizando formulaciones, formas de dosificación o tratamientos de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la memoria de un sujeto saludable o la memoria de un sujeto con memoria deteriorada por envejecimiento al administrar una cantidad efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para mejorar la memoria, especialmente la memoria a corto plazo y otra disfunción mental asociada con el proceso de envejecimiento que comprende administrar una cantidad efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar un mamífero en necesidad de mejorar la memoria, en donde el mamífero no se ha diagnosticado con la enfermedad, trastorno, discapacidad o insuficiencia conocida por deteriorar o de otra

forma disminuir la memoria, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad efectiva de una formulación o forma de dosificación que mejora la memoria de la invención.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar en un sujeto una afección del sistema nervioso periférico o central u órgano sistémico asociado con un trastorno en agregación o plegamiento de proteína, o formación, sedimentación, acumulación amiloide, o persistencia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método que involucra administrar a un sujeto una formulación o forma de dosificación de la invención que inhibe la formación amiloide, sedimentación, acumulación y/o persistencia, y/o que origina la disolución/interrupción del amiloide pre-existente. Así, las formulaciones y formas de dosificación de la invención se pueden utilizar para inhibir la amiloidosis en trastornos en los cuales ocurre la sedimentación amiloide.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar en un sujeto una afección asociada con una interacción amiloide que se puede interrumpir o disociar con un compuesto de polialcohol ciclohexano que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona un método para prevenir, reversar, reducir o inhibir el ensamble de la proteína amiloide, que mejora la claridad de los

depósitos amiloides, o la sedimentación lenta de los depósitos amiloides en un sujeto que comprende administrar una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona un método para prevenir, reversar, reducir o inhibir la formación fibril amiloide, la disfunción específica del órgano (por ejemplo, neurodegeneración), o toxicidad celular en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona un método para evitar o reversar el ensamble de la proteína conformacionalmente alteada o la agregación en un animal que incluye introducir una formulación o forma de dosificación de la invención a la proteína alterada conformacionalmente.

En un aspecto todavía adicional de la invención, un método para tratar el ensamble de la proteína conformacionalmente alteada o la agregación en un animal dado que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona un método para incrementar o mantener la función sináptica en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

La invención tiene aplicaciones particulares en tratar un trastorno y/o enfermedad caracterizada por la sedimentación amiloide, en particular una amiloidosis, más particularmente la enfermedad de Alzheimer. Así, la invención se relaciona con un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención, cuya administración a un sujeto con síntomas de una enfermedad caracterizada por la sedimentación

amiloide, más particularmente la enfermedad de Alzheimer, produce perfiles farmacocinéticos benéficos, en particular perfiles farmacocinéticos sostenidos. En una modalidad, el tratamiento se evidencia por uno o más de los siguientes: interrupción de los oligómeros Aβ o Aβ agregados; incrementar o restaurar la potenciación a largo término; mantener o incrementar la función sináptica; reducir la acumulación cerebral de Aβ, reducir la sedimentación de las placas amiloides cerebrales; reducir los oligómeros Aβ solubles en el cerebro; reducir la actividad glial; reducir la inflamación; y/o, reducir el decline cognitivo o mejorar las capacidades cognitivas.

En un aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la progresión de un trastorno y/o enfermedad u obtener una etapa menos severa de una enfermedad en un sujeto que sufre de la enfermedad (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para retrasar la progresión de un trastorno y/o enfermedad (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para incrementar la supervivencia de un sujeto que sufre de un trastorno y/o enfermedad que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En una modalidad, la invención se relaciona con un método para mejorar la duración de un sujeto que sufre de un trastorno y/o enfermedad (por ejemplo, la

enfermedad de Alzheimer) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En un aspecto la invención proporciona un método para tratar deterioro cognitivo leve (MCI) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En una modalidad, la invención proporciona un método para reducir o reversar la sedimentación amiloide y la neuropatología después del inicio del déficit cognitivo y la neuropatología de la placa amiloide en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para reducir o reversar la sedimentación amiloide y la neuropatología después del inicio de los déficits cognitivos y la neuropatología de la placa amiloide en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de una formulación o forma de dosificación de la invención efectiva para reducir o reversar la sedimentación amiloide y la neuropatología después del inicio de los déficits cognitivos y la neuropatología de la placa amiloide.

En un aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende poner en contacto los agregados Aβ, Aβ, o los oligómeros Aβ en particular los agregados Aβ40 o Aβ40 o los oligómeros y/o los agregados u oligómeros Aβ42 o Aβ42, en un sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación o forma de dosificación de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer al proporcionar una formulación o forma de dosificación de la invención que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano en una cantidad suficiente para producir un perfil farmacocinético benéfico al interrumpir los oligómeros Aβ o Aβ agregados para un periodo prolongado seguido de la administración.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente en necesidad de este que incluye administrar al individuo una formulación o forma de dosificación de la invención en una forma y cantidad suficiente para producir un perfil farmacocinético benéfico que resulta en incrementar o restaurar la potenciación a largo plazo y/o mantener la función sináptica. En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar, preferiblemente oralmente o sistémicamente, una formulación o forma de dosificación de la invención, para producir un perfil farmacocinético benéfico al reducir uno o más de la acumulación cerebral del Aβ, la sedimentación de las placas amiloides cerebrales, los oligómeros Aβ solubles en el cerebro, la actividad glial, y/o inflamación, para un periodo prolongado seguido de la administración.

La invención en una modalidad proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, el método comprende administrar a un mamífero en necesidad de este una formulación o forma de dosificación de la invención en una cantidad suficiente para producir un perfil farmacocinético benéfico al reducir el decline cognitivo, especialmente para un periodo prolongad seguido de la administración, para tratar la enfermedad de Alzheimer.

La invención en una modalidad proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, el método que comprenden administrar a un mamífero en necesidad de este a composición comprenden una formulación o forma de dosificación de la invención en una cantidad suficiente para producir un perfil farmacocinético benéfico al incrementar o mantener la función sináptica, especialmente para un periodo prolongado seguido de la administración, para tratar la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para evitar y/o tratar la enfermedad de Alzheimer, el método comprende administrar a un mamífero en necesidad de este una composición que comprende una formulación o forma de dosificación de la invención en una cantidad suficiente para interrumpir los oligómeros Aβ o Aβ agregados para un periodo prolongado seguido de la administración; y determinar la cantidad de los oligómeros Aβ o Aβ agregados, al tratar la enfermedad de Alzheimer. La cantidad de los oligómeros Aβ o Aβ agregados se puede medir utilizando un anticuerpo específico para Aβ o un scyllo- inositol etiquetado con una sustancia detectable.

En una modalidad, esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito aquí en particular un trastorno en la agregación y/o plegamiento de proteína, y/o la formación amiloide, sedimentación, acumulación, o persistencia, que comprende administrar oralmente a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, que incluye un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de polialcohol ciclohexano en una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende el compuesto de polialcohol ciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como una forma de dosificación oral que libera el compuesto de polialcohol ciclohexano de acuerdo con una tasa de liberación descrita aquí, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 mgA/hr a

aproximadamente 50 mgA/hr en un uso ambiental como se describe aquí, tal como plasma, cerebro o CSF.

En una modalidad adicional, esta invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprenden administrar oralmente a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, que incluye un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de polialcohol ciclohexano en una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende el compuesto de polialcohol ciclohexano o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como una forma de dosificación oral que libera el compuesto de polialcohol ciclohexano de acuerdo con una tasa de liberación descrita aquí, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 mgA/hr a aproximadamente 5 mgA/hr en un uso ambiental como se describe aquí, tal como plasma, cerebro o CSF.

Típicamente, un rango preferido de dosificaciones en los métodos de la invención es de aproximadamente 1 mgA a 5 mgA del compuesto de polialcohol ciclohexano por día y puede ser tan alto como aproximadamente 30 a 35 mgA del compuesto de polialcohol ciclohexano por día por promedio de sujetos adultos que tienen un peso corporal de aproximadamente 70 kg. Por ejemplo, la dosificación puede estar en el rango de aproximadamente 1 μg/kg/día a 40 μg/kg/día o dentro de otros rangos comprendidos entre 3 μg/kg/día y 30 μg/kg/día.

La invención se relaciona con un método para tratar y/o evitar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí que comprende administrar una forma de dosificación que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano en el primer punto de tiempo y un segundo punto de tiempo en un periodo de dosificación, en donde la dosis y/o intervalo entre el primero y segundo punto de tiempo son suficientes para proporcionar un perfil

farmacocinética benéfico mediante la concentración o el pico de concentración del compuesto en el plasma, cerebro o CSF no varía significativamente durante el periodo de dosificación. En un aspecto, el periodo de dosificación es de aproximadamente 18, 20 o 24 horas. En modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 14 horas, en particular 6 a 14, 6 a 12, o 8 a 12 horas seguido por el primer punto de tiempo. En otro aspecto, la administración del compuesto en el Segundo punto de tiempo resulta en concentraciones o el pico de concentraciones del compuesto en el plasma, cerebro o CSF que no varía por más de 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, o 3% de la concentración o el pico de concentración del compuesto en el plasma, cerebro o CSF seguido por el primer punto de tiempo. En un aspecto, el perfil farmacocinético benéfico es un perfil de liberación del orden cero que no varía en más de aproximadamente 20%, 10%, o 5% del primer punto de tiempo al segundo punto de tiempo de la administración. En un aspecto, el perfil de liberación del orden cero no varía en más de aproximadamente 20%, 10%, o 5% del primer punto de tiempo a un tercer punto de tiempo que es por lo menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 o 16 horas seguido del segundo punto de tiempo. En otros aspectos, el compuesto es un compuesto escilo-ciclohexanehexol. En las modalidades, la dosis del compuesto está entre o de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg.

La invención se relaciona con un método para tratar y/o evitar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí que comprende administrar una forma de dosificación que comprenden un compuesto de polialcohol ciclohexano en un primer punto de tiempo y un segundo punto de tiempo en un periodo de dosificación, en donde la dosis y/o intervalo entre el primero y segundo punto de tiempo son suficientes para proporcionar un C_{min} en el plasma, cerebro o CSF después del segundo punto de tiempo mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el C_{min} después del segundo

punto de tiempo es 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el periodo de dosificación es de aproximadamente 18, 20 o 24 horas. En las modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 14 horas, en particular 6 a 14, 6 a 12, o 8 a 12 horas seguido por el primer punto de tiempo. En particular aspectos, la dosis del compuesto está entre o de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg.

La invención se relaciona con un método para tratar y/o evitar un trastorno y/o enfermedad descrita aquí que comprende administrar una forma de dosificación que comprende un compuesto de polialcohol ciclohexano en un primer punto de tiempo y un segundo punto de tiempo en un periodo de dosificación, en donde la dosis y/o intervalo entre el primero y segundo punto de tiempo son suficientes para mantener una concentración del compuesto en el sujeto dado que C_{min} en el plasma, cerebro o CSF después del segundo punto de tiempo es mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el C_{min} después del segundo punto de tiempo es 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% mayor del C_{min} después del primer punto de tiempo. En un aspecto, el periodo de dosificación es de aproximadamente 18, 20 o 24 horas. En las modalidades de este aspecto, el segundo punto de tiempo es de aproximadamente 4 a 14 horas, en particular 6 a 14, 6 a 12, o 8 a 12 horas seguido por el primer punto de tiempo. En aspectos particulares, la dosis del compuesto está entre o de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2.5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, más preferiblemente 3 a 30 mg/kg.

La presente invención también incluye el uso de formulaciones, formas de dosificación y métodos en tratamientos de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que incluyen sin limitación inhibidores beta-secretasa,

inhibidores gamma-secretasa, inhibidores épsilon-secretasa, otros inhibidores de agregación de lámina beta /fibrilogenia/formación de ADDL (por ejemplo Alzheimer), antagonistas NMDA (por ejemplo memantina), compuestos antiinflamatorios no esteriodes (por ejemplo Ibuprofeno, Celebrex), anti-oxidantes (por ejemplo Vitamina E), hormonas (por ejemplo estrógenos), nutrientes y suplementos alimenticios (por ejemplo Gingko biloba), estatinas y otras drogas que bajan el colesterol (por ejemplo Lovastatina y Simvastatina), inhibidores acetilcolinesterasa (por ejemplo donezepil), agonistas muscarínicos (por ejemplo AF102B (Cevimelina, EVOXAC), AFI 50(S), y AF267B), anti-sicóticos (por ejemplo haloperidol, clozapina, olanzapina), anti-depresivos que incluyen inhibidores de retoma tricíclicos y de serotonina (por ejemplo Sertralina y Citalopram Hbr), estatinas y otras drogas que bajan el colesterol (por ejemplo Lovastatina y Simvastatina), inmunoterapéuticos y anticuerpos de Aβ (por ejemplo ELAN AN- 1792), vacunas, inhibidores de quinasas (CDK5, GSK3α, GSK3β) que fosforilan la proteína TAU (por ejemplo cloruro de Litio), inhibidores de quinasas que modulan la producción Aβ (GSK3α, GSK3β, Rho/quinasas ROCK) (por ejemplo cloruro de litio y Ibuprofeno), drogas que subregulan la neprilisina (una enzima que degrada el Aβ); drogas que subregulan la insulina que degrada la enzima (una enzima que degrada el Aβ), los agentes que se utilizan para el tratamiento de las complicaciones que resultan de o se asocian con una enfermedad, o medicaciones generales que tratan o previenen los efectos colaterales. La presente invención también incluye métodos para utilizar las formulaciones y formas de dosificación de la invención en tratamientos de combinación con uno o más tratamiento adicionales que incluyen sin limitación terapia de gen y/o drogas con base en métodos para subregular la neprilisina (una enzima que degrada el Aβ), terapia de gen y/o droga con base en métodos para subregular la enzima que degrada la insulina (una enzima que degrada el Aβ), o células madre y otras terapias con base en células. Los tratamientos de combinación se pueden administrar simultáneamente y/o secuencialmente.

Las combinaciones de una formulación o forma de dosificación de la invención y un agente terapéutico adicional o tratamiento se pueden seleccionar para proporcionar efectos aditivos inesperados o efectos aditivos mayores es decir efectos sinérgicos. Otros terapéuticos y terapias pueden actuar vía un mecanismo diferente y pueden tener efectos aditivos/sinérgicos con la presente invención.

En un aspecto, la invención contempla el uso de un compuesto de polialcohol ciclohexano para la preparación de un medicamento que tiene un perfil farmacocinético benéfico, en particular el perfil farmacocinética sostenido, en tratar un trastorno y/o enfermedad. La invención proporciona adicionalmente usos de una formulación o formas de dosificación de la invención en la preparación de medicamentos para la prevención y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades.

En una modalidad la invención proporciona el uso de una formulación o forma de dosificación de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento prolongado o sostenido de la enfermedad de Alzheimer. En una modalidad adicional la invención proporciona el uso de una formulación o forma de dosificación de la invención para la preparación de un medicamento para ser empleado a través de la administración oral para el tratamiento de un trastorno caracterizado por plegamiento anormal y/o agregación de proteína, y/o formación amiloide, sedimentación, acumulación, o persistencia.

La eficacia terapéutica y toxicidad de las formulaciones y formas de dosificación de la invención se puede determinar mediante los procedimientos farmacéuticos estándar en los cultivos celulares o con animales experimentales tal como al calcular un parámetro estadístico tal como el ED_{50} (la dosis que es efectiva terapéuticamente en

50% de la población) o las estadísticas LD_{50} (la dosis letal a 50% de la población). El índice terapéutico es la proporción de dosis de los efectos tóxicos a terapéuticos y se puede expresar como la proporción ED_{50}/LD_{50}. Se prefieren las formulaciones y formas de dosificación que exhiben índices terapéuticos largos. Uno o más de los efectos terapéuticos, en particular efectos terapéuticos sostenidos descritos aquí, se pueden demostrar en un sujeto o modelo de enfermedad. Por ejemplo, los efectos terapéuticos se pueden demostrar en un modelo descrito en los ejemplos aquí, en particular los efectos terapéuticos se pueden demostrar en un ratón TgCRND8 con síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Una formulación o forma de dosificación de la invención se puede administrar a un sujeto durante aproximadamente o por lo menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas a 4 semanas, 2 semanas a 6 semanas, 2 semanas a 8 semanas, 2 semanas a 10 semanas, 2 semanas a 12 semanas, 2 semanas a 14 semanas, 2 semanas a 16 semanas, 2 semanas a 6 meses, 2 semanas a 12 meses, 2 semanas a 18 meses, o 2 semanas a 24 meses, periódicamente o continuamente.

La invención se describirá en mayor detalle mediante vía de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención en cualquier forma.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados.

Ejemplo 1

320

Farmacocinéticas preclínicas y Metabolismo

Se desarrollan tres estudios para investigar las farmacocinéticas de la administración oral de un scyllo-ciclohexanohexol (tabla 1):

Farmacocinéticas de dosis individual-rata

Las farmacocinéticas de plasma (PK) de un scyllo-ciclohexanohexol en ratas se evalúan después de una dosis oral única de 15, 50 y 150mg/kg. Las graficas de la concentración de plasma medio versus el tiempo se presentan en la Figura 1. Los parámetros PK derivados se resumen en la Tabla 2. Después de dosis oral única en ratas, la concentración de plasma máxima (C_{max}) y los valores de exposición (AUC_{0-t}) se incrementan proporcionalmente con niveles de dosis del scyllo-ciclohexanohexol. Otros parámetros no se cambian con el nivel de dosis. El scyllo-ciclohexanohexol se observa rápidamente, con el t_{max} medio observado entre 1.0 y 2.2 horas post-dosis. Scyllo-ciclohexanohexol se purifica relativa y rápidamente con estimación de vida media (t1/2) que varía de 2.1-2.7 horas. Los estimados del tiempo de residencia medio (MRT) son consistentes. Los volúmenes de distribución (Vdss) son grandes, lo que indica una amplia distribución del scyllo-ciclohexanohexol en ratas.

Perros

Dos estudios han investigado la dosis individual PK de administración oral de un scyllo-ciclohexanohexol en perros. El día 14 del estudio investigo 18 animales. Las graficas de las concentraciones de plasma medias versus el tiempo se presentan en la Figura 2. Los parámetros PK derivados se resumen en la Tabla 3. En el día 1 de este estudio los valores C_{max} y AUC se incrementan proporcionalmente con el nivel de dosis de un

321

scyllo-ciclohexanohexol. Sin embargo, la exposición de dosis normalizada muestra una tendencia hacia un incremento con la dosis. El scyllo-ciclohexanohexol se observa y purifica rápidamente con t_{max} observado entre 1.2 y 2.2 horas post-dosis y estimados de t1/2 que varían de 1.7-2.2 horas. El nivel de dosis no influencia el t_{max} o t1/2. En el nivel de dosis bajo (15 mg/kg) Vdss y depuración de cuerpo completa (Cl/F) es mayor que lo visto en dosis mayores, haciendo énfasis en la distribución rápida del scyllo-ciclohexanohexol. La penetración extensiva en cerebro del scyllo-ciclohexanohexol (ver adelante) puede ser relevante a este respecto.

El PK de la dosis oral única del scyllo-ciclohexanohexol también se investiga en una forma preliminar en un estudio de búsqueda de intervalo de dosis en 5 perros beagle. El incremento proporcional de las dosis se administran un diseño cruzado (20, 80 y 240 mg/kg p.o., 80 y 240 mg/kg i.v.). Los parámetros PK derivados se resumen en la Tabla 4. De nuevo el AZD-103 se absorbe rápidamente, con t_{max} observado entre 1.5 y 2 horas luego de una dosis oral. Los valores C_{max} y AUC incrementados proporcionalmente con la dosis, son consistentes con las observaciones en el estudio principal. Los estimados de t1/2 varían de 2 a 5 horas. Ni la dosis ni la ruta de administración tienen algún efecto claro sobre el t1/2, MRT, Cl/F o Vdss. Los valores AUC para las dos rutas de administración sugieren una absorción oral extensiva con efecto de primer paso insignificante. En el nivel de dosis de 80 mg/kg, la biodisponibilidad oral se estima que es > 90% (Figura 3).

Farmacocinéticas de dosis repetida

Rata

322

El PK de plasma de un compuesto scyllo-ciclohexanohexol en ratas se evalúa después de 28 días de dosificación oral de 15, 50 y 150 mg/kg, administrado dos veces al día. Las graficas de las concentraciones medias de plasma versus el tiempo se presenta en la Figura 4. Los parámetros PK derivados se resumen en la Tabla 5. Después de 28 días de dosificación, los valores C_{max} y AUC_{O-t} se incrementan proporcionalmente entre 50 y 150 mg/kg de dosis, según se observa después de dosis única. Sin embargo, el bajo nivel de dosis (15 mg/kg) después de 28 días de dosificación muestra un incremento marcado en los valores C_{max} y AUC_{0-t} comparado con dosis única. De hecho, en este nivel de dosis, en este nivel de dosis, la proporción de Vdss, depuración y eliminación parecen ser reducidos con la dosificación repetida. Sin embargo, los incrementos en C_{max} y AUC_{0-t} no se ven en niveles de dosis mayor, y no hay evidencia que sugiera la acumulación del scyllo-ciclohexanohexol con dosificación repetida. Como para las dosis únicas, el scyllo-ciclohexanohexol se absorbe rápidamente, con t_{max} medio observado entre 1.2 y 1.3 horas post-dosis. Los valores t1/2 incrementados ligeramente de la dosis única, varían de 3.1-4.4 horas. Los estimados de MRT son consistentes.

Perros

El PK de plasma de un scyllo-ciclohexanohexol en perros se evalúa después de 14 días de dosificación oral de 15, 50 y 150 mg/kg, administrado dos veces al día. Las gráficas de las concentraciones media de plasma versus el tiempo se presentan en la Figura 5. Los parámetros PK derivados se resumen en la Tabla 6. Como en el día 1 de este estudio los valores C_{max} y AUC se incrementan proporcionalmente con el nivel de dosis del scyllo-ciclohexanohexol. Sin embargo, la exposición de dosis normalizada parece reducir con la dosis. Esto contrasta con la tendencia positiva observada después de exposición aguda. No hay evidencia que sugiera la acumulación del scyllo-

ciclohexanohexol con dosificación seguida. Como para las dosis únicas, el scyllo-ciclohexanohexol se absorbe rápidamente, con t_{max} observado entre 1.1 y 1.8 horas post-dosis. Los valores t1/2 se incrementan ligeramente de la dosis única, que varía de 2.9-4.7 horas. Los estimados del MRT son consistentes. Los valores Vdss y Cl/F son similares para todos los niveles de dosis.

Penetración del cerebro

Los perros en el estudio de dosis única (dosis de exploración de 20, 80, 240 mg/kg) se ajustan con catéteres para permitir la recolección en serie de muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF). El CSF baña el sistema nervioso central y se sienta en el interior de la barrera hemato-encefálica. Aunque subsiste la necesidad de un fármaco de acción central para penetrar el tejido cerebral para ejercer un efecto, la cuantificación del fármaco en el CSF puede proporcional un estimado bruto de penetración cerebral. Las graficas de las concentraciones de plasma CSF medias luego de administración oral de 240 mg/kg se presentan en la Figura 6. Los parámetros PK para CSF y para plasma, derivados de los perros, se presentan en la Tabla 7.

Penetración de scyllo-ciclohexanohexol en el cerebro es extenso y rápido. Los valores t_{max} observados en CSF varían de 2.8-4.0 horas. Estos valores son muy similares a los valores t_{max} de plasma derivados de los mismos animales (2.3-2.8 horas). Esto sugiere un pasaje muy rápido para el scyllo-ciclohexanohexol a través de la barrera hemato-encefálica. Los valores C_{max} medios en CSF varían de 27-66% de los valores C_{max} de plasma observado en los mismos animales. De manera similar, $AUC_{0\text{-}inf}$ en CSF promedian 62% o 65% de aquel observado en plasma en los mismos animales, lo que sugiere que el scyllo-ciclohexanohexol tiene una alta penetración cerebral.

El CSF también se recolecta de perros al final del día 14 del estudio repetido luego de necroscopia (aproximadamente 24 horas después que se administra la dosis final). Los niveles medios del scyllo-ciclohexanohexol en estas muestras se listan en la Tabla 8. Los niveles de scyllo-ciclohexanohexol en CSF se incrementan con las dosis y están seguidos del perfil observado en plasma.

Resumen Farmacocinética

El PK del scyllo-ciclohexanohexol es fuertemente consistente entre ratas y perros. Las concentraciones de plasma máximas y las exposiciones son ampliamente proporcionales a la dosis en ambas especies. Luego de administración oral repetida de 150 mg/kg, dos veces al día, los valores AUC_{0-t} 573 y 523 μg/h/mL se obtienen de ratas y perros respectivamente. En ambas especies el scyllo-ciclohexanohexol se absorbe rápidamente, tiene una vida media corta, y un volumen de distribución muy grande. La desviación de la linealidad se observa en ambas especies. En cada caso ésta se manifiesta como una reducción en la depuración y el volumen de distribución después de administración repetida de un nivel de dosis bajo (15 mg/kg) del scyllo-ciclohexanohexol. No se observaron tales cambios en niveles de dosis mayores en ninguna especie. No se observo acumulación después de exposición crónica.

La comparación de los perfiles PK luego de administración oral e i.v. en perros sugiere una absorción oral muy extensa con efecto de primer paso insignificante. La vio disponibilidad estimada es > 90%. El scyllo-ciclohexanohexol se ubica por lo tanto bien como una terapia administrada oralmente en la clínica. La administración dos veces al día del scyllo-ciclohexanohexol puede ser la más adecuada.

El scyllo-ciclohexanohexol cruza eficientemente y extremamente la barrera hemato-encefálica en perros. Por lo tanto El scyllo-ciclohexanohexol alcanza su sitio de acción a altas concentraciones en pacientes con Alzheimer, y así será capaz de ejercer su efecto farmacológico objetivo.

Nivel de dosis/Concentración efectiva.

El trabajo in Vitro ha demostrado que hay una relación estequiométrica entre las especies amiloides y los niveles scyllo-ciclohexanohexol requeridos para eficacia. Una relación estequilométrica 25:1 (scyllo-ciclohexanohexol: péptido amiloide) es la más baja observada por tener algún impacto sobre las fibrilas Aβ sintéticas. Cuyo los oligómeros que se expresan naturalmente se investigan en 1-2nM (niveles considerados por ser importantes para AD: Cleary, J.P., et al., (2005), Nature Neuroscience, 8:79-84), la concentración más baja del scyllo-ciclohexanohexol que muestra algún efecto es 125 nM, lo que sugiere que una relación 100:1 es efectiva en alterar el perfil oligomérico de Aβ. Sin embargo, en 5μM (0.9 μg/mL) el scyllo-ciclohexanohexol muestra mayor consistencia de efecto a este respecto.

Los sistemas más complejos proporcionan soporte para 5 μM (0.9 μg/mL) como una concentración local efectiva de scyllo-ciclohexanohexol. En experimentos de potencialización a largo plazo, 5 μM es el nivel de dosis máximamente efectiva más bajo (de nuevo, cualquier concentración de oligómero amiloide en 1-2 nM). La efectividad de esta concentración se confirma en el estudio de disfunción cognitiva aguda en ratas.

En la clínica, las concentraciones locales efectivas de un scyllo-ciclohexanohexol necesitaran ser alcanzadas luego de la dosificación oral. Tres estudios se han

examinado el rango de dosis efectiva de un scyllo-ciclohexanohexol luego de dosificación oral. En ratones CRND8 jóvenes (dosificados a 12-16 semanas de edad, en un momento en el momento en que los síntomas son nuevos), 3.3 mg/kg/día y proporciona eficacia en términos de comportamiento y acumulación de Aβ en ratones CRND8 ligeramente mayores (5-6 meses), 30 mg/kg/día muestra máxima efectividad en reducción de plaquetas. En ratas intracerebroventricularmente infundidas (icv) con oligómeros Aβ, aproximadamente 30 mg/kg/día (la dosis más baja administrada oralmente) proporciona alivio efectivo de la disfunción cognitiva. Por lo tanto, considero dos especies, puntos de extremos diferentes y edades animales diferentes, un nivel de dosis varía entre 3-30 mg/kg/día ha mostrado eficacia consistente.

El nivel de scyllo-ciclohexanohexol en el cerebro de animales en estos estudios no se ha cuantificado. Sin embargo, los estudios farmacocinéticas en perros han mostrado que la penetración del scyllo-ciclohexanohexol en el cerebro es extensa y rápida. Los valores C_{max} y $AUC_{0\text{-}inf}$ medios en CSF promedian 60% de aquel observado en plasma. En perros que han recibido 30/mg/kg/día el scyllo-ciclohexanohexol para 14 días, los niveles de scyllo-ciclohexanohexol en CSF son ~4 μg/mL en plasma y CSF (12 y 24 horas después de la ultima administración). En general, hay una gran consistencia entre los perfiles farmacocinéticos de ratas y perros. La concentración de plasma medio de scyllo-ciclohexanohexol 12 horas después de la última administración en un estudio de ratas en el día 28 es ~6 μg/mL. Por lo tanto es probable que los animales que reciben 30 mg/kg/día en el experimento de eficacia en rata discutido anteriormente tengan niveles CSF en un rango similar. Se anticipa que habrá diferencias entre concentraciones de fármaco en CSF y en el sitio de acción en el cerebro. No obstante, estos niveles son ampliamente consistes con los estimados in Vitro de la menor concentración efectiva (0.9 μg/mL).

Considero los varios estudios preclínicos juntos, parece probablemente que la probabilidad de que el scyllo-ciclohexanohexol proporcione eficacia en pacientes AD se maximizara al mantener el nivel del compuesto en CSF en rangos de μg/mL. Los niveles de dosis que varían entre 3-30 mg/kg/día deben ser suficientes para alcanzar una concentración μM de scyllo-ciclohexanohexol en el cerebro.

Ejemplo 2

En ratones de TgCRND8, la administración del scyllo-ciclohexanohexol puede evitar y limitar el fenotipo similar a Alzheimer que expresan estos animales. El scyllo-ciclohexanohexol es más efectivo que el estereoisómero relacionado, mio-ciclohexanehexol, a este respecto. El sitio de acción putativo de un scyllo-ciclohexanohexol en los modelos de enfermedad de Alzheimer es el cerebro. El efecto del tratamiento con un scyllo-ciclohexanohexol mio-ciclohexanehexol en los niveles del cerebro de estas moléculas se investigan por lo tanto. En animales no tratados, el mio-ciclohexanehexol es más abundante que el scyllo-ciclohexanohexol en el cerebro y el CSF. La administración *Ad libitum* de un scyllo-ciclohexanohexol proporciona mayores incrementos en los niveles de esta molécula en el cerebro y el CSF. En contraste, la administración del mio-inositol solo proporciona un incremento menor en los niveles cerebrales de esta molécula, y reduce significativamente la exposición del cerebro al scyllo-ciclohexanohexol. Un scyllo-ciclohexanohexol mantiene significativamente mayor potencial que el mio-ciclohexanehexol como un agente farmacéutico de acción central en ratones. El scyllo-ciclohexanohexol no se incorpora en los lípidos fosfatifidilinositol en el cerebro, y no influencian la incorporación de otros inositoles, lo que sugiere que las rutas de transducción de señal no se deben afectar.

328

Objetivo

Proporcionar información sobre el impacto del tratamiento de scyllo-ciclohexanohexol en los niveles de inositol en CSF y cerebros de ratones TgCRND8.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Ratones: TgCRND8; edad: 4 meses

Fármacos de estudios:

Scyllo-ciclohexanohexol suministrado Hokko (Japan)

Myo-ciclohexanehexol: suministrado por Hokko (Japan)

Dosificación:

Los fármacos de estudio se administran 30 mg/kg mediante alimentación forzosa oral, o *ad libitum* por disolución en agua para bebida. Para administración en agua para bebida, los fármacos de estudio se disuelven en 10 mg/ml. La cantidad promedio de agua tomada de esta botella es 3 ml diario por animal. Los ratones promedios pesan s 33 g. así para dosificación *ad libitum* la dosis promedio del fármaco de estudio alcanza 900 mg/kg durante 24 horas.

Métodos

Cuantificación de Scyllo-ciclohexanohexol y mio-inositol.

Los niveles de scyllo-ciclohexanohexol mio-ciclohexanehexol en el cerebro y el CSF se analizan utilizando cromatografía de gas/ espectrometría de masa. Se utiliza D-quiro-inositol como un control interno, ya que éste no está presente en estas muestras biológicas.

Derivación:

Para incrementar la volatilidad y estabilidad térmica de estos compuestos y permitir la separación de pico apropiada, estas muestras necesitan primero ser derivadas. La derivación se adapta de un método presentado previamente (Shetty, HU, et al, 1995, Anal. Biochem. 224:279-85), en donde los grupos hidroxilo del ciclohexanehexol se reemplazan con grupos acetilo. En resumen, la mitad de un cerebre de ratón se homogeniza en 2x2 ml de metanol. La suspensión resultante se centrifuga (5 min, 5000 xg) y el equivalente de 30 mg de tejido celebrar se coloca en un tubo de vidrio con una tapa recubierta con teflón. De manera similar, una muestra 5-15 μl de CSF se mezcla con 1ml de metanol y se le permite decantarse a temperatura ambiente durante 5 minutos. La suspensión resultante se centrifuga (5 min, 5000 xg) y el supernadante se transfiere a un tubo de vidrio (tapa recubierta con teflón). En cada caso el D-quiro-inositol se agrega luego al tubo en una concentración establecida (50 ng/μl para cerebro, 1 ng/μl para CSF). Estas muestras se evaporan luego hasta secado completo (Speedvac; 6O^{0}C). El residuo se trata con 100 μl de piridino (1 mg/ml solución de 4-dimetilaminopiridino en piridino) y 100μl de anhídrido acético. Esta mezcla se hace fluir con nitrógeno seco, se tapa de manera segura y los tubos se calientan (80°C; 30 min).

Análisis:

330

Luego de derivación, las muestras se enfrían (RT) y el reactivo de acetilación que no ha reaccionado se evapora utilizando un vapor constante de gas de nitrógeno. Los productos derivados se redisuelven (4 ml; hexano- acetato de etilo (80:20, v/v)) y se lava con 1 ml de 5% de solución de hidrogencarbonato de sodio. Luego de mezcla (5 min) y centrifugación (3 min, 1000 x g), la capa orgánica se transfiere a otro tubo y se evapora (Speedvac; 40^{0}C). El residuo se reconstituye en 100 μl; acetato etilo. 1 μL de esto se inyecta en el sistema GC/MS. Un procedimiento similar se sigue utilizando concentraciones de depósito de scyllo-ciclohexanohexol y mio-ciclohexanehexoles, que se utilizan luego para generar curvas de concentraron (en este caso el estándar interno se deriva de forma separada y luego se agrega).

El GC/MS se desarrolla utilizando un Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL, con un espectrómetro de masa cuadrupolo e ionización de electrones. La cromatografía de gas se desarrolla utilizando una columna de ZB 5 de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm (5% difenil/95% dimetilpolisiloxano), utilizando el portador de gas helio (1 ml/min). Las muestras se inyectan con la división establecida en 50 a 1 min y 0 a 5 min, la temperatura del inyector se establece a 300^{0}C y una temperatura inicial de horno de 80^{0}C. Después de mantener durante un 1 min, la temperatura se eleva a 45°C/min a 187^{0}C y se mantiene allí durante 15 min. Luego el horno se eleva a 45°C/min a 295°C y se mantiene durante 1.5 min. Los picos de la muestra se analizan utilizando monitoreo de iones seleccionados, utilizando m/z 168 para determinar los niveles de ciclohexanehexol en el cerebro y CSF y m/z 373 Para determina los niveles de ciclohexanehexol en plasma, al monitorear el mayor ruido de ión reducido. Las áreas pico de muestra se comparan con las curvas de concentración.

Hidrólisis y Extracción de Lípido

El método utilizado para análisis de aislamiento de lípidos se adapta de un método presentado previamente (Kersting, MC et al, 2003, J. Eukaryot. Microbiol. 50: 164-168). En resumen, la mitad de un cerebro de ratón se homogeniza en 2 ml de dH_2O y 500 μl de ese homogenato se utiliza para aislamiento de lípido. Para aislar lípidos y polifosfoinositol, esos 500 μl se colocan en un tubo de tapa rosca de vidrio que contiene 3.75 ml de cloroformo/metanol/. HCl concentrado (10:20:0.1, v/v) y se centrifuga. 1.25 ml de cloroformo y 1.25 ml de HCL 0.1 M se agregan y la solución se centrifuga de nuevo. Luego las muestras se centrifugan (200 g) para separar las fases. La fase orgánica, que contiene los lípidos, se seca bajo gas de nitrógeno, se resuspenden 200 μl cloroformo/metanol (6: 1, v/v) y se coloca sobre una placa de gel de sílice. La placa se coloca en hexano/etil éter/ ácido acético (70:30: 1, v/v). Una vez el disolvente ha migrado dentro de 1 cm de la parte superior de la placa, la placa se remueve del tanque TLC y aire seco. El origen que contiene fosfolípidos, se recolecta y los lípidos se eluyen utilizando cuatro ml de enjuagues cloroformo/metanol/ HCl concentrado (2:1 :0.1, v/v). Los lípidos se secan bajo gas de nitrógeno y se redisuelven 1 ml de HCl 6 N. la muestra se hidroliza con ácido (110 ^{0}C, 56 h) para liberar inositol de los fosfolípidos que contienen inositol. El hidrolizato se seca bajo gas de nitrógeno y se deriva (como se hizo anteriormente) antes de análisis GCMS. Los picos de muestras se analizan utilizando monitoreo de ión seleccionado, utilizando m/z 168.

Diseño de Estudio

Niveles de scyllo-ciclohexanohexol en cerebro y CSF y mio-inositol luego de dosificación *ad libitum* de un mes con scyllo-ciclohexanohexol o mio-ciclohexanehexol: los ratones reciben dosificación *ad libitum* de scyllo-ciclohexanohexol mio-ciclohexanehexol durante 1 mes, antes de obtener muestras de CSF (n=5 animales tratados con scyllo-ciclohexanohexol y 10 animales tratados con mio-ciclohexanehexol)

en muestras de cerebro (n=5 animales tratados con scyllo-ciclohexanehexol y 15 animales tratados con mio-ciclohexanehexol).las muestras también se obtienen de animales no tratados (CSF n=10, cerebro n=17). Incorporación de scyllo-ciclohexanohexol en lípidos fosfatidilinositol dentro del cerebro: cinco ratones TgCRND8 reciben dosificación *ad libitum* durante 1 mes (los mismos animales que proporcionan muestras de CSF y cerebro después de dosificación *ad libitum*; anterior). El tejido de cerebro se cosecha y se examinan los lípidos.

RESULTADOS

Niveles de scyllo-ciclohexanohexol y mio-ciclohexanehexol en cerebro y CSF luego de un mes de dosificación *ad libitum* con scyllo-ciclohexanehexol o mio-ciclohexanehexol. Ratones que reciben dosificación *ad libitum* (fármaco de estudio en agua para bebidas) de scyllo-ciclohexanohexol o mio-ciclohexanehexol durante un mes. Los niveles de scyllo-ciclohexanohexol y mio-ciclohexanehexol se determinan luego en CSF y cerebro (Figura 7). En animales no tratados, el scyllo-ciclohexanohexol y mio-ciclohexanehexol son cuantificables en tejidos de cerebro y CSF. El mio-ciclohexanehexol es más abundante que el scyllo-ciclohexanohexol en ambos casos (7 veces mayor en cerebro, 3 veces mayor en CSF). Estas observaciones son consistentes con las observaciones en humanos (Michaelis, 1993). Los animales que han recibido scyllo-ciclohexanohexol *ad libitum* durante un mes tienen niveles profundamente incrementados de scyllo-ciclohexanohexol en CSF (incremento de 10 veces; $p<0.001$) y cerebro (incremento de 7 veces; $p<0.001$).

Niveles CSF de mio-ciclohexanehexol no son significativamente diferente de animales no tratados ($p=0.7$). Los niveles de mio-ciclohexanehexol en cerebro son significativamente menores que los observados en animales no tratados ($p<0.001$),

auque la magnitud de este cambio es menor (30% reducción).En contraste las observaciones luego administración de scyllo-ciclohexanohexol, los animales que han recibido mio-ciclohexanehexol *ad libitum* durante un mes no muestran ningún cambio significativo en los niveles de mio-ciclohexanehexol en CSF (p=0.35). El nivel de mio-ciclohexanehexol en cerebro es incrementa significativamente (p<0.001) aunque la magnitud de este cambio es menor (20% incremento). Los niveles CSF de scyllo-ciclohexanohexol no son significativamente diferentes de los animales no tratados. Los niveles de scyllo-ciclohexanohexol en cerebro son 80% menores de los observados en animales no tratados (p=0.008). Por lo tanto el mio-ciclohexanehexol inhibe la distribución del scyllo-ciclohexanohexol en tejido cerebral.

El scyllo-ciclohexanohexol y el mio-ciclohexanehexol interactúan con β amiloides in Vitro, y pueden evitar la neurotoxicidad inducida por β amiloides. El sitio más efectivo de acción para un fármaco que objetiva el β amiloide para tratar la enfermedad de Alzheimer es el cerebro. La Figura 7 muestra que la administración de scyllo-ciclohexanohexol proporciona incrementos mayores en los niveles de este fármaco en el cerebro y el CSF, y por lo tanto soporta el desarrollo adicional de este agente. En contraste, la administración de mio-ciclohexanehexol solo proporciona un menor incremento en niveles cerebrales de esta molécula, y reduce significativamente la exposición del cerebro al scyllo-ciclohexanohexol. Estas observaciones sugieren que el scyllo-ciclohexanohexol mantiene un potencial significativamente mayor que el mio-ciclohexanehexol como un agente farmacéutico de acción central en ratones.

Incorporación de scyllo-ciclohexanohexol en lípidos fosfatidilinositol dentro del cerebro. Los lípidos fosfatidilinositol son componentes esenciales de las rutas de transducción de señal. Los lípidos fosfatidilinositol se aíslan por lo tanto de los cerebros de ratones que han recibido una administración *ad libitum* mensual de scyllo-ciclohexanohexol para

determinar si el scyllo-ciclohexanohexol se incorpora (Figura 8). Los lípidos fosfatidilinositol de ratones no tratados contienen cantidades significativas de chiro y mio-ciclohexanehexol. Sin embargo, el scyllo-ciclohexanohexol no es detectable. El perfil de los lípidos fosfatidilinositol de ratones que han recibido dosificación *Ad libitum* con scyllo-ciclohexanohexol durante un mes es idéntico a los animales no tratados. Ningún scyllo-ciclohexanohexol se incorpora en los lípidos, a pesar de los altos niveles de esta molécula en el cerebro. Adicionalmente, los nivele de chiro mio-ciclohexanehexol en los lípidos no se afectan. Estos datos sugieren que la administración del scyllo-ciclohexanohexol no influencia los constituyentes de lípidos fosfatidilinositol. Y así la ruta de transducción de señal no se debe afectar.

CONCLUSIÓN

- En animales no tratados, mio-ciclohexanehexol es más abundante del scyllo-ciclohexanohexol en cerebro y CSF.

- La administración *ad libitum* de scyllo-ciclohexanohexol proporciona incrementos mayores en los niveles del fármaco en el cerebro y CSF. En contraste, la administración de mio-ciclohexanehexol proporciona solo un incremento menor en los niveles cerebrales de esta molécula, y reduce significativamente la exposición cerebral al scyllo-ciclohexanohexol. Por lo tanto el scyllo-ciclohexanohexol mantiene un potencial significativamente mayor que el mio-ciclohexanehexol como un agente farmacéutico de acción central en ratones.

- El scyllo-ciclohexanohexol no está incorporado en los lípidos fosfatidilinositol en el cerebro, y no influencia en la incorporación de otros inositoles, lo que sugiere que no se debe afectar las rutas de transducción de señal.

Ejemplo 3

Resumen

Previamente, la dosificación profiláctica y terapéutica del scyllo-ciclohexanohexol, se mostró por ser efectiva en limitar el fenotipo similar al Alzheimer que se desarrolla en ratones TgCRND8. una dosis de 3.3 mg/kg/día, administrada por alimentación forzosa oral dos veces al día, muestra alivio significativo de la disfunción cognitiva y la reducción en el límite de plaquetas. En contraste, 1.0 mg/kg/día muestra efectividad parcial, y 0.3 mg/kg/día no tiene efecto observado, comparado con animales no tratados. En este estudio los mayores niveles de dosis de scyllo-ciclohexanohexol se administran para identificar un nivel de dosis efectiva máxima de scyllo-ciclohexanohexol en ratones de 4 meses TgCRND8. los niveles de dosis 3.3, 10 y 30 mg/kg/día muestran el alivio significativo de la disfunción cognitiva. La evaluación del límite de plaquetas es creciente. Este estudio sugiere que 3.3 mg/kg/día puede ser el nivel de dosis efectiva máxima en limitar la patología similar a la de Alzheimer en ratones TgCRND8, de 4 meses de edad.

Objetivos

Determinar el nivel de dosis efectivo máximo de scyllo-ciclohexanohexol en ratones TgCRND8 de 4 meses.

Materiales y Métodos

Ratones:

Descripción: ratones TgCRND8 que expresan un transgen precursor amiloide humano (APP_{695}) lleva dos mutaciones contra sentido que se asocian con AD en humanos (KM670/671NL y V717F). En aproximadamente tres meses de edad, los ratones TgCRND8 exhiben déficit de aprendizaje espacial progresivo que está acompañado por niveles A β cerebrales incrementado y por número incrementados de plaquetas amiloides extracelulares cerebrales (Chishti MA, 2001, J. Biol. Chem. 276:21562-21570). Por lo seis meses de edad, los niveles de Aβ y la morfología, densidad y distribución de las placas amiloides en el cerebro de ratones TgCRND8 son similares a aquellas vistas en los cerebros de humanos con AD bien establecido. Como en los pacientes humanos con AD, las características bioquímicas, de comportamiento neuropatológicas del modelo de ratón están acompañadas por mortalidad acelerada.

Tamaño de la muestra:

Placebo n = 9

3.3 mg/kg/día n = 5

10 mg/kg/día n = 8

30 mg/kg/día n = 9

Edad: 3 meses de edad al comienzo de la dosificación

Fármaco de estudio:

Scyllo-ciclohexanohexol suministrado por Hokko (Japan).

Placebo (aguas estéril)

Dosificación y programación:

Ratones TgCRND8 se tratan con scyllo-ciclohexanohexol mediante administración forzosa oral de 3 a 4 meses. Los niveles de dosis administradas son 3.3, 10 y 30 mg/kg/día, o placebo, administrado como dos dosis iguales por día.

Los animales se evalúan a los cuatros meses de edad.

Métodos

Pruebas de comportamiento: se desarrolla una prueba de laberinto de agua Morris como se describe previamente (Janus C, et al., 2000, Nature 408:979-982). Después de un pre-entrenamiento no espacial, los ratones experimentan entrenamiento de discriminación de lugar durante 5 días con 4 ensayos por día. Los datos se someten a análisis de varianza (ANOVA) de medición repetida con tratamiento (no tratado, scyllo-ciclohexanehexol) como el factor objeto.

Límites de placas Cerebrales. Se remueven los cerebros y se fija un hemisferio en 4% paraformaldehido y se embebe en cera de parafina en el plano medio sagital. Para generar conjuntos de secciones aleatorias uniformes sistemáticas, se recolectan secciones en serie de 5 μm a través del hemisferio completo. Los conjuntos de secciones en intervalos de 50 μm se utilizan para análisis (10-14 secciones/conjunto). Las placas se identifican después de recuperación de antígeno con ácido fórmico, e incubación con anticuerpo anti-A β primario (Dako M-0872), seguido por anticuerpo secundario (kit Dako StreptABCcomplex/rábano).los productos finales se visualizan con DAB y se contra tiñen con luxol fast blue. Se evalúa el límite de placa Aβ con software de análisis de imagen Leco IA-3001 con interfaz con microscopio Leica y cámara de video Hitachi KP-MIU CCD. Luego se utiliza software formador de imagen Openlab (Improvision, Lexington, MA) para convertir las micrográficas a imágenes binarias para

determinaciones de número de placas y área de placas. El límite Aβ vascular se define como placas Aβ que se originan de o rodean los vasos sanguíneos y se analizan de forma similar.

Resultados

Prueba de memoria espacial del laberinto de agua Morris:

Ratones TgCRND8 se tratan 3.3, 10 y 30 mg/kg/día de scyllo-ciclohexanehexol o placebo de 3 a 4 meses de edad. Al final del periodo de tratamiento, se utiliza el laberinto de agua Morris para evaluar la función cognitiva. En este ensayo se colocan los animales en días consecutivos en una piscina con una plataforma sumergida. La longitud del trayecto de nado total para hallar la plataforma escondida se evalúa. Con la experiencia diaria incrementada, la longitud del trayecto de nado se reduce típicamente.

Después de 5 días de evolución, la longitud de la ruta de nado es significativamente más corta para los animales que han recibido scyllo-ciclohexanohexol (todos los niveles de dosis) comparado con animales que han recibido placebo (Figura 9, p= 0.003, 0.008, 0.002 para 3.3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente). Los niveles de dosis de 3.3-30 mg/kg/día muestran efectos equivalentes en longitud de ruta de nada. Así 3.3 mg/kg/día pare ser el nivel de dosis eficaz máxima según se avalúa por este ensayo bajo las condiciones probadas (es decir animales de 4 meses de edad). Este resultado es consistente con un estudio en donde 3.3 mg/kg/día muestran beneficio cognitivo que es equivalente con animales tratados *ad libitum* de un estudio separado.

Conclusión

El scyllo-ciclohexanohexol es efectivo en aliviar la disfunción cognitiva observada en ratones TgCRND8, de 4 meses de edad. Los niveles de dosis de 3.3, 10 y 30 mg/kg/día de scyllo-ciclohexanehexol, administrado oralmente dos veces al día, muestra eficacia similar. No hay sugerencia de ninguna diferencia en el efecto entre 3.3 mg/kg/día y mayores niveles de dosis. Así 3.3 mg/kg/día parece ser un nivel de dosis máxima eficaz según se evalúa por este ensayo bajo las condiciones probadas (es decir., animales de 4 meses de edad).

Ejemplo 4

Una forma de dosificación unitaria de un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol puede ser probado por disolución al colocarla en un aparato USP-2 equipado con paletas que contienen 900 ml de una solución de prueba que contiene el compuesto a una temperatura de 37°C, con la agitación de paletas a 50 rpm. Si la forma de dosificación es una cápsula, esta se prueba en la misma forma excepto que la solución de prueba también puede contener 0.1 mg/mL de tripsina. Alícuotas filtradas (típicamente 2 o 10 mL) del medio de disolución se toman en varios momentos o puntos de jalón. Una alícuota se filtra y se ensaya para contenido de compuesto de polialcohol ciclohexano utilizando un ensayo HPLC u otro ensayo adecuado. Los datos se grafican como compuesto de polialcohol ciclohexano mgA (compuesto polialcohol ciclohexano activo) liberado (o % en peso de base de compuesto polialcohol ciclohexano liberado) sobre el eje Y versus el tiempo en el eje X. se registra el tiempo en el que una cantidad seleccionada (por ejemplo. 80% en peso) de la dosis de compuesto de polialcohol ciclohexano se libera. Las pruebas de disolución separada repetidas se deben conducir y las velocidades determinadas y promediadas. El método descrito proporciona una prueba clara de la velocidad de liberación de droga que es independiente del

mecanismo de liberación del compuesto polialcohol ciclohexano de la forma de dosificación.

Ejemplo 5

Estudios de dosis

Ratones TgCRND8: Dosificación Terapéutica

Para determinar si un compuesto de scyllo-ciclohexanohexol puede abrogar un fenotipo similar a AD bien establecido, el tratamiento se retrasa hasta 5 meses de edad, en cuyo tiempo los animales tienen típicamente déficit cognitivos significativos, acompañados por límite de placa y de péptido Aβ profusos. Los animales se tratan durante 28 días con AZD- 103 en agua para bebida (10 mg/ml, dosis aproximada do=900 mg/kg durante 24 horas). Los animales se evalúan en 6 meses para función cognitiva, acumulación amiloide, límite de placas y densidad sinápticas.

- Mejora de la función cognitiva: el tratamiento resulta en desempeño de comportamiento significativamente mejor (longitud de ruta de nado reducida en el laberinto de agua de Morris), comparado con controles no tratados (Figura 10, p=0.01). de hecho la longitud de ruta de nado para ratones TgCRND8 tratados con el compuesto durante 28 días es indistinguible de crías no transgénicos (p=0.11).

- Reducción en la acumulación amiloide en el cerebro: el régimen de dosificación terapéutico se asocia con niveles reducidos de Aβ 40 y Aβ 42 insolubles en el cerebro (Tabla 9, $p<0.05$ cada una).

342

- Reducción en el límite de placa: el régimen de dosificación terapéutico se asocia con el límite de placas significativamente reducido (área y tamaño, Tabla 9, $p<0.05$ cada uno).

- Incremento en la densidad sináptica: el régimen de dosificación terapéutica se asocia con densidad sináptica incrementada ($p < 0.001$).

Se hacen observaciones en un contexto de dosificación profiláctica que se ha extendido al contexto terapéutico. Esto es de gran importancia por un número de razones. Primero, el alivio del déficit cognitivo, y las reducciones del límite de placas amiloides se puede logar en un momento en donde estas características de la enfermedad ya están bien avanzadas. Segundo, el contexto terapéutico es más relevante para la enfermedad humana en donde los pacientes se trataran una vez se diagnostican. Tercero, la reducción en la acumulación amiloide y el límite de placas representa una limitación de la patología acumulada subyacente de la enfermedad. El compuesto que actúa es por lo tanto un agente modificador de la enfermedad, a diferencia de solo influenciar los síntomas.

Ratones TgCRND8:Ranto de dosis efectivo.

El nivel de dosis más alta posible del compuesto scyllo-ciclohexanohexol se administra en un modelo de ratón CRND8. Una vez el amplio de rango de las actividades clínicamente relevantes se ha demostrado y replicado, el rango de dosis efectiva del compuesto puede ser luego explorado. Ratones TgCRND8 se dosifican durante 28 días de 3 a 4 meses de edad, es decir un tiempo cuyo el fenotipo de la enfermedad se establecería nuevamente. Este diseño de estudio se selecciona para mejorar la

eficiencia del estudio (dosis anterior) y maximizar la información obtenida (dosis en un momento cuyo los cambios son de magnitud suficiente para detectar un efecto de tratamiento) los animales se les administran dosis diarias totales de 0.3, 1 o 3.3 mg/kg/día o vehículo, administrado en dos dosis iguales por día, mediante administración forzosa oral. Se evalúa el límite de placa y la función cognitiva.

- Mejora de la función cognitiva: se evalúan animales utilizando el laberinto de agua de Morris en 4 meses (Figura 11). La dosis de 3.3 mg/kg/día de grupo muestra una longitud de ruta de nado significativamente más corta en el día 5 de entrenamiento, comparado con animales no tratados (p=0.04). esta longitud de ruta es similar a aquella observada en experimentos previos en ratones dosificados con el compuesto en agua para bebida *ad libitum*. Esto sugiere que 3.3 mg/kg/día puede ser una aproximación a un efecto máximo bajo estas condiciones experimentales como se evalúa por este punto de extremo. En contraste, la longitud de la ruta en la cohorte de 0.3 mg/kg/día es indistinguible de los controles no tratados,

- Reducción en el límite de placas: se evalúan animales para límite de placas (conteo de placas y área de placas en cerebro: Figura 11). Los parámetros de placas en animales que reciben 0.3 mg/kg/día son indistinguible de los controles no tratados. En contraste, ambos parámetros se reducen significativamente por tratamiento en 1 mg/kg/día (conteo de placa p=0.02, área de placa p=0.011) y 3.3 mg/kg/día (conteo de placa p<0.0001, área de placa p<0.001). 3.3 mg/kg/día proporcionan la mayor reducción en el límite de placas, que es significativamente mayor de aquel proporcionado por 1mg/kg/día (p=0.03 para ambos parámetros). Se observa así una respuesta de dosis clara.

La dosis de 3.3 mg/kg/día ha demostrado por lo tanto actividad significativa que es consistente entre dos puntos de extremo independiente: el límite de cognición y de placa. Este nivel de dosis bajo puede por lo tanto ser considerado la dosis eficaz más baja en un modelo animal de enfermedad temprana.

La respuesta de dosis se examina adicionalmente en animales dosificados 5-6 meses de edad. La enfermedad es más avanzada en este último punto de tiempo, así puede haber mayor relevancia clínica. Los niveles de dosis investigados son 5, 10 y 30 mg/kg o vehículo, una vez al día. Se evalúa la acumulación de Aβ 42.

- Reducción en acumulación amiloide en el cerebro: niveles Aβ 42 en homogenatos de cerebros se evalúan por ELISA. se sugiere una respuesta de dosis. 10 y 30 mg/kg/día de compuesto proporcionan reducciones significativas en niveles de Aβ 42 solubles en el cerebro, comparado con vehículo (Figura 12, 10 mg/kg/día: p=0.03; 30 mg/kg/día: p=0.02), con 30 mg/kg/día que muestra aparentemente el mayor efecto.

Una respuesta de dosis se ha identificado por lo tanto y replicado a través de dos investigaciones independientes.

Ejemplo 6

El Inositol es un poliol simple con ocho estereoisómeros de ocurrencia natural. El mio-inositol, D-chiro- y epi-inositol se han examinado como agentes terapéuticos potenciales para varias enfermedades, con resultado favorable, pero el tratamiento scyllo-ciclohexanohexol no se ha investigado previamente. El scyllo-ciclohexanohexol se ha mostrado que inhibe el déficit cognitivo en ratones TgCRND8 y alivia significativamente

la patología de la enfermedad, sugiriendo que puede ser efectivo en tratar la enfermedad de Alzheimer (AD). En este estudio, el scyllo-inositol se muestra que tiene una capacidad sostenida para tratar animales en etapas avanzadas de patología similar a AD. Se observa reducción significativa en Aβ40, Aβ42 insolubles, y acumulación de placas en los cerebros de ratones tratados versus TgCRND8 no tratados. El crecimiento de las placas de todos los tamaños se inhibe mediante la administración de scyllo-inositol. Para demostrar que el efecto scyllo-inositol está dentro del SNC, se utiliza cromatografía de gas/ espectrometría de masa para examinar las concentraciones de mio- y scyllo-inositol después de administración oral. Se examina adicionalmente, cuanto están más cercanamente interrelacionados el scyllo-y mio-inositol en el SNC y si el scyllo-inositol, si se eleva dentro del SNC, podría incorporarse dentro de los lípidos fosfatidilinositol. Los niveles de líquidos cefalorraquídeos de scyllo-inositol incrementan después de tratamiento de scyllo-inositol pero no con tratamiento mio-inositol. El tratamiento de scyllo-Inositol también origina niveles incrementado de scyllo-inositol en el cerebro. El scyllo-Inositol, aún a niveles elevados, no se incorpora dentro de la familia de lípidos fosfatidilinositol. Estos resultados combinados demuestran que el scyllo-inositol se acumula dentro del SNC hasta diez veces los niveles endógenos y no interfiere con la producción de lípido fosfatidilinositol.

Uno de los objetivos del estudio es determinar si el tratamiento de scyllo-inositol permanece efectivo en los niveles amiloides y Aβ equivalentes a la etapa final de la enfermedad de Alzheimer esporádica. El segundo objetivo es determinar si la administración oral de inositol eleva las concentraciones de scyllo-inositol en el cerebro. myoinositol es crítico para mantener la osmolaridad y las rutas de transducción de señal dentro del SNC y mientras las concentraciones fisiológica de inositol en el cerebro y algunos de los mecanismos de su regulación se entienden, este entendimiento es todavía muy general [I]. La ínter conversión entre el mio- y scyllo-inositol dentro del

345.

cerebro no se ha estudiado extensivamente, por lo tanto este estudio busca el mejor entendimiento de que tan cuidadosamente este sistema se regula. Más específicamente, sí el tratamiento de mio- o scyllo-inositol en ratones cambiarían las concentraciones de SNC de polioles y se examina sí alterar la concentración de uno puede afectar al otro. Se examina adicionalmente scyllo-inositol, cuyo se incrementan las concentraciones en el SNC, se podrían incorporar dentro de la familia de lípidos fosfatidilinositol, alterando por lo tanto las rutas de transducción de señal. Se utilizan los siguientes materiales y métodos en el estudio.

Materiales y Métodos

Ratones. Ratones TgCRND8 se examinan en un fondo C3H/ C57Bl6 [2]. Esos ratones sobre expresan las mutaciones APP Suiza (KM670/671NL) e indiana (V717F) en cis en la transcripción APP695 bajo control del promotor de gen de prión de hámster sirio. Se trata un grupo de ratones con 10 mg/ml de scyllo-inositol *ad libitum* a través del agua de bebida durante 2 meses partiendo del mes 5 de edad, y se determinan los efectos del tratamiento sobre los niveles de y placa Aβ. Se trata un segundo grupo de ratones con mio- o scyllo-inositol *ad libitum*, y se cuantifican los cambios en los niveles inositol. Cada ratón consume típicamente entre 2.5-3 ml de fluido por día, que es equivalente a una dosis de 25-30 mg scyllo-inositol por animal. Todos los experimentos se desarrollan de acuerdo con las directrices del Consejo Canadiense sobre Cuidado Animal.

Materiales

Todos los reactivos se compran de sigma (St. Louis, MO, USA) o EMD (Merck, Darmstadt, Alemania) a menos que se establezca otra cosa. El scyllo-Inosito de adquiere de Transition Therapeutics (Toronto, Ontario, Canadá).

El límite cerebra Aβ. Un hemisferio del cerebro se fija en 4% paraformaldehido y se embebe en cera de parafina. Se utilizan conjuntos de secciones a intervalos de 50 μm para análisis (5 secciones por conjunto).las placas se identifican utilizando un anticuerpo Aβ específico primario 6F/3D (Dako, M-0872) y se visualiza utilizando 3,3-diaminobenzidina (DAB). El límite de placa Aβ se evalúa utilizando un software de formación de imagen Openlab (Improvision). Las Micrográficas se convierten a imágenes binarias, y se determina el porcentaje de área cerebral cubierta en placas y la distribución de tamaño de placas.

Contenido de Aβ cerebral y plasma. Se homogenizan muestran de Hemi-cerebro en solución de sacarosa amortiguada, seguida por 0.4% de dietilamina y 100-mM NaCl para examinar los niveles de Aβ solubles o ácido fórmico frió para examen total de Aβ. Las muestras se neutralizan, diluyen, y analizan para niveles Aβ40 y Aβ42 utilizando un kit ELISA disponible comercialmente (Biosource International). Las muestras se analizan por triplicado. Se utiliza un método similar para el plasma.

Cuantificación de mio- y scyllo-inositol y Se cuantifican las concentraciones de scyllo- y mio-inositol en el cerebro, CDF, y plasma utilizando cromatografía de gas/ espectrometría de masa (GC/MS). Para incrementar la volatilidad y estabilidad térmica de estos compuestos y para permitir la separación de pico, estas muestras se derivan primero. El protocolo de derivación se adapta de shetty et al. [3]. En resumen, un hemisferio cerebral se pesa y homogeniza en 2x2 ml de metanol, y la suspensión resultante se centrifuga durante 5 min a 5.000 xg. Se analiza un volumen de supernadante equivalente a 30 mg de tejido cerebral (basado en el peso de tejido antes de homogenización). De manera similar, para el plasma CSF, 100 μl de plasma o 5 μl de CSF se mezclan con 1 ml de metanol; la solución se le permite reposar en tiempo

real durante 5 min, la suspensión resultan se centrifuga durante 5 min a 5000 xg y se remueve el supernadante. A todos los supernadantes, se agrega D-quiro-inositol estándar interno (Wako, Osaka, Japan) a 50 ng/ml para el cerebro y plasma, y 1 ng/ ml de CSF. Estas muestras se evaporan hasta secado (Speedvac; 60^0C); se agregan 100 μl de reactivo piridino (1 mg/ml de solución 4-dimetilaminopiridino en piridino) y 100 μl de anhídrido acético, y los tubos se limpian a chorro con nitrógeno y se calienta a $8O^0$C de 30 min. Después de derivación, el reactivo de acetilación que no ha reaccionado se evapora bajo una corriente constante de nitrógeno. Los productos derivados se predisuelven (4 ml; acetato hexano-etilo (80:20, v/v)) y se lava con 1 ml de 5% de carbonato de sodio. Después de mezclado (5 min) y centrifugación (3 min, 1000 xg), la capa orgánica se evapora (Speedvac; 40^0C).El residuo se reconstituye (100 μl; acetato etilo), y 1 μL de éste se inyecta dentro del sistema GC/MS se sigue un procedimiento similar utilizando concentraciones de depósito de scyllo- y mio-inositol, que luego se utilizan para generar cuevas de concentración estándar.

El GC/MS se desarrolla utilizando un Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL con un espectrómetro de masa cuadropolo e ionización de electrones. El GC se desarrolla utilizando una columna de 30m^{x}0.25mm^{x}0.25mmZB 5 (5% difenilo/95% dimetilpolisiloxano, fenomenex, Macclesfield, UK), utilizando helio como el gas portador (1 ml/min). Las muestras se inyectan con el conjunto dividido a 50 a 1 min y 0 a 5 min; la temperatura del inyector se establece a 300^0C y en una temperatura de horno inicial de $8O^0$C. Después de mantener un 1 min, la temperatura de 45°C/min se incrementa a 187°C se mantiene durante 15 min. Luego se incrementa la temperatura, 45°C/min a 295^0C, y se mantiene durante 1.5 min. Los picos de muestra se analizan utilizando monitoreo de ión seleccionado a m/z 168. Las áreas de pico de muestra se comparan con las cuervas de concentración estándar

Hidrólisis y extracción de lípido. El método para análisis y aislamiento del lípidos se adapta de Kertsing et al. [4]. En resumen, se homogeniza un hemisferio cerebral en 2 ml de dH_2O, y 500 μl se utilizan para aislamiento del lípido. La extracción orgánica de lípidos cerebrales se desarrollan mediante el siguiente procedimiento: 3.75 ml de cloroformo/metanol/HCl (10:20:0.1, v/v) seguido por 1.25 ml de cloroformo, y 1.25 ml de 0.1 M HCL se agregan y se mezcla la solución. Las muestras luego se centrifugan (200xg) para separar las fases. La fase orgánica que contiene los lípidos se seca bajo gas de nitrógeno y se resuspende en 200 μl de cloroformo/metanol (6:1, v/v) antes de colocarlo en una placa F254 60 de gel de sílice (EM Industries, Merck, Darmstadt, Alemania).la placa se coloca en hexano/etil éter/ ácido acético (70:30:1, v/v). Una vez ha migrado el disolvente dentro de un cm desde la parte superior de la placa, se remueve la placa del tanque de cromatografía de capa delgada y se seca el aire. Se recolectan los lípidos fosfatidilinositol que contienen el origen, y los lípidos se eluyen utilizando cuatro lavadas de 1 ml de cloroformo/metanol/ HCl concentrado (2:1:0.1, v/v). Los lípidos se secan bajo nitrógeno, se redisuelven en 1 ml de 6 NHCl, y se hidroliza el ácido (110^0C, 56 h). El hidrolisato se seca bajo nitrógeno y se deriva (como se hizo anteriormente) antes de análisis GC/MS. Los picos de muestra se analizan utilizando monitoreo de selección de ión, m/z 168. Análisis estadístico. Se desarrolla análisis estadístico utilizando Statistical Package for the Social Sciences 11 para Mac OS X. se comparan los grupos utilizando ANOVA de una vía. Si se observa una clasificación F significativa ($P<0.05$), se utiliza la prueba post hoc Bonferroni para comparar los grupos con la significancia estadística establecida en $P<0.05$.

Resultados

Tratamiento de Scyllo-inositol reduce patología AD

Para determinar los efectos del tratamiento scyllo-inositol en la etapa final de la patología similar a AD, se tratan ratones TgCRND8 de 5 meses de edad durante 2 meses con scyllo-inositol *ad libitum*. Al punto final de este estudio tiene cargas Aβ y amiloides equivalente a la etapa final de la enfermedad en humanos con AD esporádico [5-7]. Las mediciones de resultados analizadas son Aβ40 y Aβ42 solubles e insolubles en cerebro y plasma, el porcentaje de área cerebral cubierta en placas, y la distribución de tamaño de placa en animales tratados comparados con controles no tratados. El tratamiento scyllo-Inositol resulta en una reducción significativa en niveles Aβ40 y Aβ42 insolubles en el cerebro cuyo se compara con los controles de edad coincidente ($F_{1,14}$=12.012; P<0.05; Tabla 10). Los niveles Aβ40 y Aβ42 solubles en el cerebro y en el plasma muestran una reducción no significativa después de tratamiento. El tratamiento de scyllo-inositol reduce significativamente el porcentaje de área cerebral cubierta por placas ($F_{1.14}$=31.281; P=0.0001 ; Figura 13a). Para determinar si la carga de placas reducida es el resultado de la inhibición de nueva formación de placas y/o una reducción en el crecimiento de placa establecido, se analiza la distribución y el tamaño de placa como un resultado del tratamiento. Los hallazgos indican que el tratamiento scyllo-inositol es efectivo en inhibir el crecimiento de todos los tamaños (Figura 13b).

Cuantificación de inositol

Para determinar cómo la administración del mio- y scyllo- inositol influencian la concentración de las dos sustancias en el SCF en el cerebro, se utiliza GC/MS para analizar los cambios en los niveles mio- y scyllo-inositol en el SCF y en el tejido cerebral. El transportador de mio-inositol sodio 1 (SMIT-1) y el transportador de mio-inositol hidrogeno se conocen por transportar scyllo-inositol in Vitro [15, 25]. El SMIT-1 se conoce por ser constitutivamente activo, tener una afinidad para el mio- y scyllo-

inositol y se expresa en el plexo coroide: por lo tanto, la administración oral de scyllo-inositol se debe esperar que altere los niveles inositol de SNC. La administración oral de myoinositol también se debe esperar que altere los niveles inositol en el SNC.

Se examina la elevación del CSF en niveles de inositol en el cerebro después de tratamiento con mio- o scyllo-inositol. Por lo menos 5 μl de CSF de ratón se aísla rutinariamente del cuarto ventrículo antes de la muerte. Los niveles de mio- y scyllo-inositol en CSF y cerebro en animales no tratados son comparables con aquellos reportados previamente en la literatura (Figura 14). La concentración de mio-Inositol se reporta entre 2 y 15 mM en el cerebro y entre 0.08 y 0.3 mM en el CSF [1], que es comparable con los 3 mM en el cerebro y 0.21 mM en el CSF que se observa. La concentración de scyllo-Inositol está entre 8 y 20% de los niveles mio-inositol [8, 9], que se correlaciona bien con los resultados. Adicionalmente, las crías no Tg sin tratamiento y las concentraciones de mio- y scyllo-inositol no son diferentes de los ratones TgCRND8 no tratados (P= 0.96), lo que sugiere que la patología de la enfermedad, tal como amiloide cerebro vascular, no altera los niveles de inositol. Para comparar los efectos de la administración de inositol en equilibrio mio-/scyllo-inositol dentro del cerebro, se le administran a los ratones mio- o scyllo-inositol *ad libitum* en agua para bebida en una concentración de 10 mg/ml. El tratamiento de mio-Inositol y scyllo-inositol no altera significativamente la concentración de mio- inositol en CSF en comparación con los controles no tratados (P=O.35 y 0.7, respectivamente; Figura 14a). Sin embargo, el tratamiento de scyllo-inositol origina un incremento de 16 veces en el scyllo-inositol dentro del CSF ($F_{2,25}$=69.61; P<0.001; Figura 13a). El incremento del scyllo-inositol detectado en CSF representa cambios en el equilibrio entre el transporte directo del plasma y el eflujo de tejido cerebral.

351

Los homogenatos de cerebros completo se utilizan para evaluar la concentración de inositol en ratones tratado. El tratamiento de mio-inositol *ad libitum* muestra un incremento de 1.2 veces en los niveles de mio-inositol en cerebro sobre los controles no tratados ($F_{2,22}$=36.01; P<0.001) y un incremento de 5.4 veces en los niveles de scyllo-inositol ($F_{2>23}$=247.57; P=0.008; Figura. 14b). La reducción concomitante en scyllo-inositol después de tratamiento de mio-inositol puede representar un cambio en el equilibrio de inositol hacia la degradación para estabilizar la homeostasis cerebral. El tratamiento de scyllo- inositol *ad libitum* muestra un incremento de 7.6 veces en el scyllo-inositol sobre el control ($F_{2,23}$=247.6; P<0.001) y una reducción de 0.7 veces en mio-inositol en el cerebro(P<0.001 ; Figura 13b). Estos resultados sugieren que el incremento sostenido en la toma de inositol se refleja en un incremento posterior en el cerebro, con scyllo-inositol que demuestra el cambio más significativo. Los cambios más pequeños en mio-inositol puedan reflejar el control hermético necesario para mantener la osmolaridad y las rutas de transducción de señal dentro del SNC.

La administración de scyllo-inositol *ad libitum* se comparan con un tratamiento de 10-100 mg/kg/día diario durante 1 mes para determinar si la dosificación de una vez al día es suficiente para incrementar los niveles de scyllo-inositol en el SNC. Aproximadamente 8 h después de tratamiento final, se sacrifican los ratones para análisis de los niveles inositol en CSF. El análisis de CSF muestra un incremento dependiente de la dosis no significativo en scyllo-inositol en comparación con ratones de control (Figura 15). Los niveles de scyllo-inositol después de tratamiento de scyllo-inositol *ad libitum* son significativamente mayores que aquellos después de cualquier régimen de dosis única ($F_{4,17}$=30.1; P<0.001). Estos resultados sugieren que las exposiciones de dosis única de scyllo-inositol incrementan los niveles del CSF pero sugiere que múltiples régimen de dosificación si pueden ser ventajosos para altas concentraciones de scyllo-inositol en el SNC sostenidas.

El mio-Inositol es un componente integral de la familia de lípidos fosfatidilinositol así como también de las rutas de transducción de señal. Para eliminar la incorporación del scyllo-inositol sobre el mio-inositol dentro de los lípidos fosfatidilinositol, como un resultado de las concentraciones elevadas de scyllo-inositol en el cerebro, se aíslan los fosfolípidos de cerebro para analizar la composición por cabeza de grupo. El scyllo-inositol no se debe de tratar en lípidos fosfatidilinositol aislados de los cerebros de ratones de control y tratados con scyllo—Inositol. El scyllo-inositol tiene un tiempo de elusión de 18.2 min, y un punto para punto de examen de señal entre 17 y 19 min que falla en identificar el scyllo-inositol. Aunque concentraciones menores de scyllo-inositol en muestras cerebrales no se puede eliminar, el límite inferir de detecciones 0.25 ng/ml. Estos resultados sugieren que el scyllo-inositol no sustituye al mio-inositol cuando está presente en concentraciones elevadas dentro del SNC.

Discusión

Los niveles endógenos de scyllo-inositol dentro del cerebro se han reportado por muchas especies [8-11,24]. Los cerebros de rata, conejo, y bovino contienen una epimerasa que convierte el mio-inositol a scyllo-inositol [10,12,24]. Adicionalmente, la administración de mio-inositol en mujeres demuestra un 1% de conversión para scyllo-inositol dentro del plasma [13], y el tratamiento de mio-inositol en ratas muestra un 0.06% de conversión a scyllo-inositol con un 60% de conversión preferencial a quiro-inositol [14]. El scyllo-inositol puede entrar al cerebro utilizando SMIT-1, Que se conoce por transportar el mio- y scyllo-inositol con una preferencia para mio-inositol in Vitro [15] y se expresa como el plexo coroide, una barrera CSF sanguínea [16]. Este estudio confirma que el mio- y scyllo-inositol cruzan la periferia dentro del SNC.

Se mostró previamente que el tratamiento de ratón TgCRND8 con scyllo-inositol *ad libitum* resulta en mejoras en la cognición y una reducción en las especies Aβ solubles toxicas dentro del SNC. Los efectos dependientes de las dosis en mediciones de resultado patológico y cognitivo se muestran adicionalmente. Los resultados actuales después del tratamiento de scyllo-inositol muestran una inhibición sostenida de formación de placa y reducción en el límite de placas en ratones en el límite Aβ equivalente a humanos en etapa final AD. En este estudio, los cambios en la distribución de tamaño de placa entre animales tratados y no tratados se examinan a lo largo de los cambios en el porcentaje de área cerebral cubierta en placas para dirigir el mecanismo de interacción del scyllo-inositol con una inhibición de expansión y formación de placas. Esta comparación demuestra una observación importante que el scyllo-inositol inhibe efectiva e indiscriminadamente el crecimiento de placas de todos los tamaños. Así, la administración de scyllo-inositol inhibe el crecimiento de placas al interactuad estructuralmente con placas y subunidades Aβ. Existe un número de hipótesis que se pueden proponer para la inhibición de crecimiento de placas por scyllo-inositol. Los datos in Vitro muestran la inhibición de la formación y estabilización de fibra Aβ42 de un conformador a Aβ pequeño que no es toxico para células PC- 12 diferenciadas de factor de crecimiento nervioso [17]. Los datos In vivo muestran una reducción en los oligómeros de alto peso molecular solubles con un incremento concomitante en trímeros y monómeros Aβ. Se proponen dos mecanismos mutuamente no exclusivos: en primer lugar, que el scyllo-inositol puede inhibir el crecimiento de placas al intercalarse dentro de la β-estructura de los agregados y fibras crecientes, de tal manera que la cara de la fibra que crece no es conductora para adición de los péptidos Aβ, o en segundo lugar, que el scyllo-inositol puede "tapar" los bordes de crecimiento de los agregados Aβ para inhibir adicionalmente el ensamble. Basados en las observaciones adicionales de que el tratamiento de scyllo-inositol resulta en una reducción en Aβ40 y Aβ42 insoluble sin un incremento concomitante en los niveles Aβ o

niveles de plasma, una consecuencia adicional del tratamiento de scyllo-inositol es la aceleración de la degradación y depuración del cerebro.

Basados en los hallazgos GC/MS, el tratamiento de scyllo-inositol pero no de dosis única, *ad libitum*, resulta en una elevación significativa en los niveles de scyllo-inositol en cerebro. Estos hallazgos sugieren que el scyllo-inositol muestra alta biodisponibilidad del SNC, uno importante relacionado con el diseño de un tratamiento para AD. Si se asume que una elevación en los niveles de scyllo-inositol en cerebro no es necesaria para la eficacia del scyllo-inositol como una estrategia para el tratamiento de AD en humanos, entonces un régimen de dosificación múltiple se puede preferir a una dosis diaria única, ya que esta originara una elevación sostenida en los niveles de scyllo-inositol en cerebro. En apoyo a esta sugerencia, los estudios de hallazgo de dosis demuestran que en dosis equivalentes, administración de alimentación forzosa oral dos veces al día de scyllo-inositol es más efectiva que una dosis diaria para reversar los déficit cognitivos en ratones TgCRND8. el mio-inositol no se muestra por ser efectivo para el tratamiento de ratones TgCRND8 a pesar de la eficacia in Vitro [17]. Esto se puede deber a la ínter conversión del mio- inositol en scyllo- y quiro-inositol en el plasma, y el incremento de bajas veces en los niveles mio-inositol en el cerebros, o puede sugerir una regulación más ajustada de mio-inositol dentro del SNC, como se esperaría para un compuesto involucrado en la osmolaridad y las rutas de transducción de señal. En contraste, el scyllo- inositol no se conoce por participar en las rutas de señalización en el cerebro, y no evidencia efectos adversos en ratones.

El Scyllo-inositol se puede detectar en el cerebro humano in vivo utilizando espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones [9, 18] en niveles similares a aquellos reportados para tejido post-mortem. Estudios anteriores han sugerido que el scyllo-inositol se eleva en algunos tumores cerebrales y estados de la

enfermedad y se atribuye a una respuesta astrogliótica [9, 19, 20]. En contraste, los altos niveles de scyllo-inositol se observan en un sujeto saludable con un estado neurológico normal [8]. No se observa efectos colaterales adversos en este individuo a pesar de una proporción mio- a scyllo-inositol de 5: 1 a diferencia de la proporción más típica 12: 1 [8]. Este estudio soporta la sugerencia de que una concentración de scyllo-inositol elevada sostenida no es perjudicial, ya que los animales tratados no muestran efectos colaterales patológicos o cognitivo.

Un objetivo adicional de este estudio es determinar si un incremento en el scyllo-inositol en cerebro resultara en una incorporación preferencial del scyllo- sobre el mio-inositol de los lípidos fosfatidilinositol, y por lo tanto recibe efectos segundarios sobre las rutas de transducción de señal. Hasta la fecha, solo las semillas de cebada y ciliados se han mostrado que incorporan scyllo-inositol dentro de los lípidos, como un resultado de la exposición elevada y las condiciones endógenas, en contraste, los estudios en mamíferos han fallado en detectar la incorporación scyllo-inositol endógena en los lípidos [21-23].este estudio confirma que el scyllo-inositol no está incorporado en la familia de lípidos fosfatidilinositol después de tratamiento *ad libitum* con scyllo-inositol. En conclusión, los resultados demuestran que el scyllo-inositol administrado oralmente incrementa los niveles de CSF y de scyllo-inositol en cerebro que resultan en efectos modificadores de la enfermedad en un modelo de ratón de AD.

Ejemplo 7

Se investiga La capacidad de los isómeros inositol para cruzar la barrera hematoencefálica y posteriormente incrementar los niveles de inositol cerebrales en estado continuo.

Objetivo:

1. Determinar si la concentración de inositol se altera en el cerebro después de administración periférica. La administración periférica de estereoisómeros de inositol puede resultar en una concentración incrementada de estos compuestos en el líquido cefalorraquídeo en el cerebro.
2.
3. Determinar si estos resultados en la incorporación incrementada en fosfoinositidas o familia de lípidos fosfatidilinositol.

Métodos: para probar esta hipótesis, se utiliza cromatografía de gas, espectrometría de masa para medir los niveles de inositol en el cerebro y el liquido cefalorraquídeo después de administración de dosis oral. Para incrementar la volatilidad y estabilidad térmica de estos compuestos y permitir la separación de pico apropiada los grupos hidroxilo de inositol se derivan con grupos acetilo (adaptado de Shetty HU et al, 1995, Anal Biochem 224:279-285). La cuantificación mejorada de inositol se encuentra al monitorear la masa de ión 168. Los niveles Inositol en los lípidos fosfatidilinositol y fosfoinositidas se cuantifica por aislamiento de inositol utilizando cromatografía de capa delgada e hidrólisis ácida (Kersting et al, 2003, J Eukaryot Microbiol) seguido por cromatografía de gas/ espectrometría de masa.

Resultados:

Los resultados se muestran en las Figuras 14, y 16 a 20. Los inositoles administrado periféricamente muestran un rápido incremento en los niveles de inositol en plasma según se monitorea por compuestos inositol etiquetados radiactivamente. La administración continua de algunos inositoles incrementa las concentraciones en cerebro y CSF. El incremento en los niveles de inositol no altera los niveles de

fosfoinositidas ni la incorporación de inositol administrado periféricamente dentro de la familia de lípidos fosfatidilinositol. Los incrementos en las respuestas de dosis se observan para la mayoría de isómero inositol efectivos.

Conclusiones:

Estos resultados muestran que la administración periférica dependiente de la dosis incrementa los niveles de inositol en estado constante.

Ejemplo 8

Un estudio controlado por placebo, aleotarizado, de doble ciego, de dosis ascendente única de fase 1 para evaluar la seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético de las dosis orales de AZD- 103 en voluntarios machos saludables.

Objetivo:

1. Evaluar la seguridad y tolerancia de las dosis ascendentes únicas de AZD- 103 cuando se administran oralmente a voluntarios machos saludables.
2. Evaluar el perfil farmacocinético (PK) de dosis ascendentes únicas de AZD- 103 cuando se administran oralmente a voluntarios machos saludable.

Diseño de Estudio:

El AZD- 103 (scyllo- inositol) se administra a seis cortes secuenciales de voluntarios machos saludables. Cada cohorte recibe un nivel de dosis diferente AZD- 103. Los

niveles de dosis se suministran gradualmente entre cohortes de tal manera que la primer cohorte recibe el nivel de dosis más bajo, las cohortes medias reciben niveles de dosis intermedios, y la cohorte final recibe el nivel de dosis más alto propuesto. La escala de dosis es dependiente de una revisión de los datos de seguridad de la cohorte dosificada previamente.

Cuarenta y ocho machos saludables (48) se asignan aleatoriamente en una forma 3: 1 para recibir AZD- 103 o placebo (36 sujetos reciben el fármaco activo y 12 sujetos reciben placebo). Seis dosis que se suministran gradualmente de AZD- 103 se evalúan en seis cohortes de sujetos diferentes de tal manera que cada sujeto recibe solo una dosis de fármaco de estudio. Cada cohorte incluye 8 sujetos, con seis sujetos aleatorizados para AZD-103 y 2 sujetos aleatorizados para placebo. La dosificación se inicia con la dosis más baja y suministrada gradualmente hasta la dosis más alta. La dosis de partida es 500 mg seguido por dosis planeadas de 1000 mg, 2000 mg, 3500 mg, 5000 mg y 7000 mg.

Los sujetos reciben su dosis única de fármaco de estudio en el día de estudio 1 (Día 1). A través del día en el día 1, los sujetos se monitorean para muestra de PK y seguridad. En el día 2, los sujetos se monitorean para muestras de de seguridad y PK. Los sujetos se descargan en el día 3 después de monitoreo de seguridad final y se completa la muestra PK, aproximadamente 48 horas después de su dosis única de fármaco de estudio.

Luego de la terminación de la cohorte 1, una revisión de seguridad comprensiva de los datos de seguridad del sujeto se tomaran y la dosificación de la cohorte 2 solo procederá luego de revisión de seguridad de unión satisfactoria por el patrocinador y el

359

Investigador Principal. Este procedimiento también seguirá antes que proceda la dosificación de cohortes posteriores.

Población de estudio: 48 voluntarios machos saludables

Tratamientos de estudios: los sujetos recibirán cápsula de placeo o AZD-103

Puntos de extremo de seguridad incidencia de AE y SAE

- Prueba de seguridad de laboratorio (hepatología, bioquímica, uroanálisis)
- Signos vitales
- ECG

Criterios de valoración PK

Concentración de plasma de AZD-103 (AUC, C_{max}, t_{max}, $t_{l/2}$, K_{el})

Resultados:

La exposición de pico medio 5.82 μg/mL en la Cohorte 1 (500 mg), 16.99 μg/mL en la Cohorte 2 (1000 mg), 33.11 μg/mL en la Cohorte 3 (2000 mg), 74.62 μg/mL en la Cohorte 4 (3500 mg), 109.5 μg/mL en la Cohorte 5 (5000 mg) y 154.56 μg/mL en la Cohorte 6 (7000mg). Buscando los perfiles individuales de los sujetos en la seis cohortes, se observa que la media de AZD-103 T_{max} (±DE) es 4.00 ± 1.55 h (500 mg), 3.25 ± 1.47 h (1000 mg), 2.75 ± 0.61 h (2000 mg), 2.75 ± 0,61 h (3500 mg), 2.42 ± 0.66 h (5000 mg) y 2.42 ± 0.67 h (7000 mg) luego de administración oral.

La eliminación del AZD-103 parece bifásica con una vida media de eliminación terminal media, evaluada en la cohorte 6 (7000 mg), de 18.37 horas.

El área media bajo la cuerva desde el tiempo cero a la última concentración predicha es 29.86 μg·h/mL en la Cohorte 1 (500 mg), 1 11.8 μg·h/mL en la Cohorte 2 (1000 mg), 194.21 μg·h/mL en la Cohorte 3 (2000 mg), 440.63 μg·h/mL en la Cohorte 4 (3500 mg), 490.84 μg·h/mL en la Cohorte 5 (5000 mg) and 859.88 μg·h/mL en la Cohorte 6 (7000 mg).

Para la Cohorte 6 (7000 mg), el área media bajo la cuerva desde el tiempo cero hasta infinito es 885.35 μg·h/mL, el volumen evidente medio de la distribución es 213.98 L la depuración de cuerpo total medio es 8.08 L/h.

La proporcionalidad de la dosis se evalúa al normalizar los parámetros farmacocinéticas (C_{max} y AUC_{0-t}) por dosis. Los valores C_{max} normalizados de dosis media son 0.01, 0.02, 0.02, 0.02, 0.02 y 0.02 (μg/mL)/mg para los 500 mg, 1000, 2000, 3500, 5000 y 7000 mg de dosis, respectivamente. Los valores AUC_{0-t}, normalizados de dosis media son 0.06, 0.112, 0.1, 0.13, 0.10 y 0.12 (μg/mL)/mg para los 500 mg, 1000, 2000, 3500, 5000 y 7000 mg de dosis, respectivamente. Los hallazgos son consistentes con la proporcionalidad de la dosis de AZD-103 en el rango de dosis oral de 1000 a 7000 mg

Como se muestra en la Tabla 11, los parámetros PK parecen incrementar proporcionalmente con el incremento de dosis que incluye hasta 3500 mg. el incremento en C_{max} y AUC es menor que el proporcional en dosificación de 5000 mg; esto sugiere la saturación en el proceso de absorción. La vida media de eliminación media ($t_{1/2}$) varia de 13-24 horas; sin embargo, la concentración de plasma versus perfil de tiempo (Figuras 21 y 22) sugiere que aproximadamente 80-85% del AUC se contabiliza en las primeras 12 horas.

361

Habiendo ilustrado y descrito los principios de la invención en las modalidades preferidas especificas, se debe apreciar por aquellos expertos en la técnica que la invención se puede modificar en la disposición y detalle sin apartarse de tales principios. Reivindicamos todas las modificaciones que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes referidas aquí se incorporar como referencia en su totalidad para el mismos alcance como si cada publicación individual patente o solicitud de patente se indicara especifica e individualmente para ser incorporada como referencia en su totalidad.

Tabla 1

Estudios farmacocinéticos preclínicos

Especie	n=	duración de tratamiento	Dosis diaria total (mg/kg/día)	Dosis administrada (mg/kg)	PK temporización
Rata	36	Día 28	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	Días 1,28
Perro	18	Día 14	30, 100, 300; po	15, 50, 150; po	Días 1,14
Perro	5	Dosis sencilla	20, 80, 240; po 80, 240; iv	20, 80, 240; po 80, 240; iv	Dosis sencilla

Tabla 2

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) para dosis oral única de AZD103 en ratas

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	13.2 ± 2.0	45.3 ± 7.1	130.8 ± 54.8
t_{max} (h)	1.0	1.5 ± 0.5	2.2 ± 1.5
AUC_{0-t} (μg h^{-1} mL^{-1})*	39.7 ± 11.3	162.8 ± 29.0	537.4 ± 153.8
$AUC_{0-\infty}$ (μg h^{-1} mL^{-1})*	41.9 ± 11.9	169.1 ± 31.8	551.6 ± 154.4
k_{el} (h^{-1})	0.27 ± 0.07	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.03
$t_{½}$ (h)*	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.2	2.1 ± 0.2
Cl/F (mL h^{-1})	767.6 ± 220.5	608.5 ± 109.0	572.9 ± 127.0
Vd_{SS} (mL)	2,821 ± 774.3	2,134 ± 169.6	2,239 ± 719.7
MRT (h)	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.7

*$P < 0.05$ (Análisis de Varianza)

Tabla 3

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) para dosis oral única de AZD103 en perros

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	10.0 ± 2.5	47.4 ± 12.7	124.0 ± 22.7
t_{max} (h)*	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})*	22.6 ± 4.5	113.7 ± 22.9	450.1 ± 118.0
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})*	23.8 ± 4.5	115.8 ± 22.8	455.1 ± 121.3
k_{el} (h^{-1})	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.04	0.4 ± 0.05
$t_{½}$ (h)	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.2
Cl/F (mL kg^{-1} h^{-1})*	182.5 ± 54.8	124.3 ± 36.7	93.7 ± 26.7
Vd_{SS} (mL kg^{-1})*	632.5 ± 237.1	365.9 ± 121.9	307.4 ± 74.4
MRT (h)	3.5 ± 0.8	2.9 ± 0.3	3.3 ± 0.3

*$P < 0.05$ (Análisis de Varianza)

Tabla 4

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) para dosis intravenosa y oral única de AZD103 en perros

	Oral			Intravenosa	
	20 mg/kg	**80 mg/kg**	**240 mg/kg**	**80 mg/kg**	**240 mg/kg**
N	5	5	4	4	4
C_{max} (μg mL^{-1})	5.9 ±3.1	69.0 ±23.5	89.5 ±27.8	ND	ND
Cp_0* (μg mL^{-1})	ND	ND		87.2 ±13.2	127.9 ± 19.1
t_{max} (h)	1.5 ±0.6	2.0 ±1.2	2.0 ±1.4	ND	ND
AUC_{0-t} (μg h mL^{-1})	42.1 ±8.4	243 ±54	477 ±94	167 ±7	244 ± 24
$AUC_{0-\infty}$ (μg h mL^{-1})	51.7 ±15.7	246 ±53	489 ±99	173 ±9	248 ± 25
k_{el} (h^{-1})	0.2 ±0.2	0.4 ±0.1	0.4 ±0.1	0.21 ±0.02	0.30 ± 0.02
$t_{½}$ (h)	5.0 ±3.9	2.0 ±0.3	2.0 ±0.4	3.3 ±0.3	2.3 ± 0.2
CL/F (mL h^{-1})	418 ±137	338 ±76	507 ±108	464 ±24	975 ± 96
Vd_{SS} (mL)	3,765 ±1246	1,419 ±603	2,638 ±639	2,105 ±462.5	3,222 ± 482.0
MRT (h)	10.1 ±5.9	4.1 ±0.8	5.2 ±0.2	4.6 ±1.2	3.3 ± 0.5

ND: no determinada

Tabla 5

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) de AZD103 dosificación después del día 28, dos veces al día, en ratas

	15 mg/kg	**50 mg/kg**	**150 mg/kg**
N	6	6	6
C_{max} (μg mL^{-1})*	28.5 ± 4.9	59.4 ± 8.4	170.8 ± 79.9
t_{max} (h)	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
AUC_{0-t} (μg h^{-1} mL^{-1})*	161.0 ± 57.7	271.1 ± 70.7	573.0 ± 127.7
$AUC_{0-\infty}$ (μg h^{-1} mL^{-1})*	194.8 ± 71.7	297.8 ± 82.2	614.7 ± 128.8
k_{el} (h^{-1})*	0.16 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.02
$t_{½}$ (h)*	4.4 ± 0.6	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.3
CL/F (mL h^{-1})*	174.2 ± 66.6	357.0 ± 93.3	504.4 ± 94.8
Vd_{SS} (mL)*	1,135 ± 384.4	1,728 ± 430.9	2,344 ± 779.7
MRT (h)*	6.7 ± 0.6	4.9 ± 0.8	4.6 ± 0.8

*$P < 0.05$ (Análisis de Varianza)

5

Tabla 6

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) de AZD103 dosificación después del día 14, dos veces al día, en perros

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
N	6	6	6
C_{max} (µg mL^{-1})*	16.4 ± 4.5	59.4 ± 13.0	121.3 ± 26.7
t_{max} (h)*	1.7 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4
AUC_{0-t} (µg h mL^{-1})*	75.2 ± 9.4	231.8 ± 50.2	522.7 ± 122.6
$AUC_{0-\infty}$ (µg h mL^{-1})*	95.16 ± 18.6	262.3 ± 52.4	557.4 ± 133.1
k_{el} (h^{-1})	0.2 ± 0.08	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.04
$t_{½}$ (h)	4.7 ± 2.0	3.8 ± 1.2	2.9 ± 0.6
Cl/F (mL kg^{-1} h^{-1})*	41.9 ± 9.4	51.6 ± 14.7	72.1 ± 19.1
Vd_{SS} (mL kg^{-1})	301.7 ± 41.9	272.6 ± 121.7	332.1 ± 88.1
MRT (h)*	7.4 ± 1.5	5.3 ± 1.2	4.6 ± 0.4

*$P < 0.05$ (Análisis de Varianza)

Tabla 7

Parámetro farmacocinéticos medios (±DE) en plasma y CSF luego de dosis oral individualde AZD103 en perros

	20 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
NIVELES DE PLASMA			
N	4	4	3
C_{max} (µg mL^{-1})	6.1 ± 3.6	68.8 ± 27.2	101.4 ± 17.8
t_{max} (h)	2.8 ± 2.2	2.3 ± 1.3	2.3 + 1.5
AUC_{0-t} (µg h mL^{-1})	42.6 ± 9.6	249.8 ± 59.3	514.5 ± 0.3
$AUC_{0-\infty}$ (µg h mL^{-1})	52.7 ± 17.9	254.7 ± 58.6	527.8 ± 74.6
CSF			
n	4	4	3
C_{max} (µg mL^{-1})	2.3 ± 1.4	18.7 ± 1.0	67.4 ± 28.6
t_{max} (h)	4.0 ± 1.7	2.8 ± 1.5	3.0 ± 1.7
AUC_{0-t} (µg h mL^{-1})	20.6 ± 6.6	98.0 ± 13.2	384.4 ± 203.5
$AUC_{0-\infty}$ (µg h mL^{-1})	38.0 ± 22.8	103.3 ± 13.1	400.8 ± 203.6

Los valores medios de CFS y plasma se obtienen utilizando datos a partir de exactamente los mismos animales. Por esta razón existen pequeñas diferencias entre

365.

las estadísticas de plasma listadas aquí, y las estadísticas listadas en la Tabla 5, que se basan en todos los animales que recibieron administración oral.

Tabla 8

niveles promedio de AZD-103 en CSF y plasma 24 y 12 horas, respectivamente, dosificación después de 14 días

Dosis (mg/kg)	Nivel CSF en 24 h (µg/ml)	Nivel de plasma en 12 h (µg/ml)
30	4.0	3.6
100	7.5	5.8
300	10.9	8.2

Tabla 9

Aβ reduce AZD-103 y la acumulación de plaquetas cuando se dosifica terapéuticamente (meses 5-6 edad)

	Aβ40 (ng/gm cerebro mojado ± EEM)		Aβ40 (ng/gm cerebro mojado ± EEM)		Área total de placa (μm^2)	Tamaño placa medio (μm^2)
	Soluble	Insoluble	Soluble	Insoluble		
Control	204±4	4965±457	426±14	14503±1071	486002±16156	401±14
AZD-103	178±11	3527±241*	374±23	11115±647*	420027±14986*	336±6*

ANOVA con PLSD de Fisher , *p<0.05

Tabla 10

tratamiento de Scyllo-inositol reduce niveles de Aβ40 y Aβ42

	Aβ40 (ng/gm cerebro mojado ± EEM)		Aβ40 (ng/gm cerebro mojado ± EEM)		Niveles de Plasma Aβ (pg/ml)	
	Soluble	Insoluble	Soluble	Insoluble	Aβ40	
tratamiento 2 meses						
Control	487±14	6924±287	761±51	25827±1238	5212±219	3455±331
scyllo-Inositol	395±60	5703±612*	688±28	20818±1404*	4507±207	3035±236

ANOVA con PLSD de Fisher , *p<0.05

Tabla 11

Media de (±DE) Estimación de parámetros farmacocinéticos de ELND005 en hombre adulto sano después de dosificación oral individual

Dosis mg	Parámetro						
	Cmax µmL	Tmax h	AUC_{0-t} µh/mL	AUC_{0-INF} µh/mL	$T_{\frac{1}{2}}$ h	CL/F L/h	MRT h
500	5.825± 1.83	4.00± 1.55	29.86± 7.11	42.51± 22.13	13.33± 16.72	13.67± 5.49	19.09± 21.81
1000	16.995± 5.295	3.25± 1.47	111.37± 38.64	129.50± 44.37	22.48± 5.75	8.51± 2.78	19.71± 3.17
2000	33.11± 7.573	2.75± 0.61	194.05± 36.08	214.97± 41.88	23.88± 7.24	9.59± 1.80	16.30± 3.99
3500[a]	74.63± 9.24	2.75± 0.61	440.63± 71.43	467.12± 77.69	20.30± 3.09	7.71± 1.59	10.98± 1.43
5000[a]	109.50± 26.94	2.42± 0.67	490.65± 73.19	506.75± 71.95	16.91± 7.10	10.04± 1.49	8.23± 2.0
7000	154.557± 20.411	2.42±. 067	859.88± 148.25	885.35± 150.68	18.38± 4.64	8.08± 1.22	

Citaciones para Publicaciones Referidas en el Ejemplo 6

1. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002) Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. J Neurosci 82:736-754

2. Chishti MA, Yang D, Janus C et al (2001) Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. J Biol Chem 276:21562-21570

3. Sherry HU, Holloway HW, Rapoport SI (1995) Capillary gas chromatography combined with ion trap detection for quantitative profiling of polyols in cerebrospinal fluid and plasma. Anal Biochem 224:279-285

4. Kersting MC, Boyette M, Massey JH, Ryals PE (1993) Identification of the inositol isomers present in Tetrahymena. J Eukaryot Microbiol 50: 164-168

5. Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (1999) The levels of soluble versus insoluble brain Aβ distinquish Alzheimer's disease from normal and pathological aging. Exp. Neurol. 158, 328-337

6. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R et al (2000) Correlation between elevated levels of amyloid β- peptide in the brain and cognitive decline. JAMA 283, 1571-1577

7. Li R, Lindholm K, Yang L-B et al (2004) Amyloid β peptide load is correlated with increased β- secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 3632- 3637

8. Seaquist ER, Gruetter R (1998) Identification of a high concentration of scyllo-inositol in the brain of a healthy human subject using 1H- and 13C-NMR. MRM 39:313-316

9. Michaelis T, Helms G, Merboldt K-D, Hanicke W, Bruhn H, Frahm J (1993) Identification of scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo. NMR Biomed 6: 105-109

10. Sherman WR, Stewart MA, Simpson PC, Goodwin SL (1968) The identification of mio-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. Biochemistry 7:819-824

11. Spector R (1978) The transport and metabolism of scyllo-inositol in the CNS. J Neurochem 31: 1113-11 15

12. Hipps PP, Holland WH, Sherman WR (1977) Interconversion of mio- and scyllo-inositol with simultaneous formation of neo-inositol by an NADP+ dependent epimerase from bovine brain. Biochem Biophys Res Commun 77:340-346

13. Groenen PMW, Merkus HMWM, Sweep FCGJ, Wevers RA, Janssen FSM, Steegers-Theunissen RPM (2003) Kinetics of mio-inositol loading in women of reproductive age. Ann Clin Biochem 40:79-85 14. Pak Y, Huang LC, Lilley KJ, Lamer J (1992) In vivo conversion of [3H]myoinositol to [3H]chiroinositol in rat tissues. J Biol Chem 267: 16904-16910

15. Hager K, Hazama A, Kwon HM, Loo DD, Handler JS, Wright EM (1995) Kinetics and specificity of the renal Na^+/myo-inositol cotransporter expressed in Xenopus oocytes. J Membr Biol 143:103- 113

16. Inoue K, Shimada S, Minami Y, Morimura H, Miyai A, Yamauchi A, Tohyama M (1996) Cellular localization of Na+/MYO-inositol co-transporter mRNA in the rat brain. NeuroReport 7:1195-1198

17. McLaurin J, Goloumb R, Jurewicz A, Antel JP, Fraser PE (2000) Inositol stereoisomers stabilize an oligomeric aggregate of Alzheimer amyloid beta peptide and inhibit abeta -induced toxicity. J Biol Chem 275:18495-18502

18. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW (2005) Scyllo-inositol in normal aging human brain: IH magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. NMR Biomed 18:51-55

19. Frahm J, Bruhn H, Hanicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E (1991) Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. J Comput Assist Tomogr 15:915-922

20. Meyerhoff D, Fein G, Weiner M (1996) Elevated scyllo-inositol in adult human brain. In: Proc ISMRM, 4th Scientific Meeting, New York, pp 954.

21. Ryals PE, Kersting MC (1999) Sodium-dependent uptake of [3H]scyllo-inositol by Tetrahymena: Incorporation into phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-linked glycans, and polyphosphoinositols. Arch Biochem Biophys 366:261-266

22. Murthy PPN, Pliska-Matyshak G, Keranen LM, Lam P, Mueller HH, Bhuvarahamurthy N (1992) Evidence of two isomers of phosphatidylinositol in plant tissue. Plant Physiol 98:1498-1501

23. Kinnard RL, Narasimhan B, Pliska-Matyshak G, Murthy PPN (1995) Characterization of scyllo- inositol-containing phosphatidylinositol in plant cells. Biochem Biophys Res Comm 210:549-555

24. Sherman WR, Stewart MA, Kurien MM, Goodwin SL (1968) The measurement of mio-inositol, mio-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues. Biochim Biophys Acta 158:197-205

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una forma de dosificación que comprende una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano adecuado para administración a un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo o para proporcionar por lo menos un efecto terapéutico en la prevención, tratamiento, o control de síntomas de un trastorno en agregación y/o plegamiento de proteína, y/o formación, sedimentación, acumulación amiloide, o persistencia.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que mantiene el compuesto dentro de una concentración terapéuticamente efectiva en plasma.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la concentración de plasma del compuesto es por lo menos aproximadamente 0.05 μM.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde la concentración de plasma del compuesto es por lo menos aproximadamente 1 a 50 μM, 1 a 20 μM, 1 a 10 μM, 1 a 6 μM o 1 a 5 μM.

5. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que mantiene el compuesto dentro de una concentración terapéuticamente efectiva en el líquido cefalorraquídeo (CSF).

6. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la concentración CSF del compuesto es por lo menos aproximadamente 0.05 μM.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la concentración CSF del compuesto es por lo menos aproximadamente 1 a 50 μM, 1 a 20 μM, 1 a 10 μM, 1 a 6 μM o 1 a 5 μM.

8. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para administración una vez o dos veces al día que comprende una dosis de compuesto que proporciona un grado de absorción, como se define por un área bajo la curva (AUC) equivalente a aquellas producidas por tres o más formas de dosificaciones diarias del compuesto.

9. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una dosis de compuesto que proporciona una concentración mínima del compuesto, C_{min}, que no es estadística y significativamente diferente de la obtenida con una forma de dosificación administrada más de dos veces al día durante un periodo de dosificación.

10. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una dosis de compuesto que proporciona un $T_{1/2}$ de 1 a 35 horas.

11. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para administración diaria dos veces que tiene una biodisponibilidad, como se

mide por AUC, de por lo menos 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% de la biodisponibilidad de una forma de dosificación única.

12. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el compuesto polialcohol ciclohexano está en una dosis que proporciona una relación estequiométrica de polialcohol ciclohexano a péptido amiloide de aproximadamente 40:1, 35:1. 30:1, 25:1, 20:1 o 15: ¿1, preferiblemente 25:1.

13. Una forma de dosificación que comprenden una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano adecuado para administración a un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, en donde cuando se administra la formulación en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 o 7000 mg de dicho polialcohol ciclohexanol, se logra un perfil de concentración de plasma medio que tiene un AUC_{0-INF} medio en μh/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% o 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en μmL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%.

14. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 adecuada para administración una vez al día o dos veces al día.

15. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es adecuada para administración oral.

16. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es una forma de dosificación de liberación sostenida.

17. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente adecuada para administración oral una vez al día o dos veces al día en donde el compuesto está presente en una cantidad suficiente de tal manera que la formulación exhibe un perfil de disolución *in vitro* favorable o mejorado.

18. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente adecuada para administración una vez al día.

19. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que proporciona un perfil de liberación de orden cero o cerca de orden cero.

20. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente adecuada para administración dos veces al día.

21. Una forma de dosificación que comprende un compuesto polialcohol ciclohexano que comprende una primera dosis para administración en un primer punto de tiempo y una segunda dosis para administración en un segundo punto de tiempo durante un periodo de dosificación, en donde la forma de dosificación comprende una cantidad de compuesto suficiente para proporcionar un perfil farmacocinético benéfico y la concentración o concentración de pico del compuesto en el plasma, cerebro o CSF no varía significativamente durante el periodo de dosificación.

22. Una forma de dosificación que comprende un compuesto polialcohol ciclohexano que comprende una primer dosis para administración a un sujeto en un primer punto de tiempo y una segunda dosis para administración al sujeto en un segundo punto de tiempo durante un periodo de dosificación, en donde la forma de dosificación comprende una cantidad de compuesto suficiente para proporcionar un C_{min} en plasma, cerebro o CSF después del segundo punto de tiempo mayor que el C_{min} después del primer punto de tiempo.

23. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto scyllo-ciclohexanohexol.

24. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el compuesto polialcohol ciclohexano es un compuesto epi-ciclohexanohexol.

25. Un método para tratar enfermedad de Alzheimer que comprenden administrar una forma de dosificación de cualquier reivindicación precedente a un paciente en necesidad de éste.

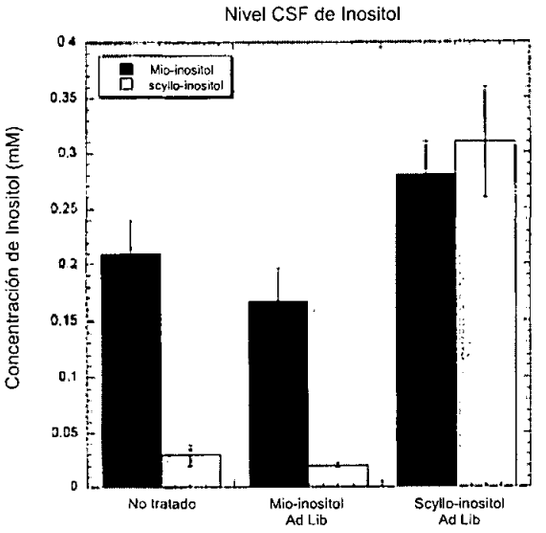
26. Un método para preparar una forma de dosificación estable de la reivindicación 1 que comprende mezclar una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano con un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente, la mezcla se adapta para proporcionar dicho perfil de concentración de plasma medio.

27. Uso de por lo menos un compuesto polialcohol ciclohexano para la preparación de un medicamento para proporcionar, cuando el medicamento se administra en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 o 7000 mg de dicho polialcohol ciclohexanol, un perfil de concentración de plasma medio que tiene un $AUC_{0\text{-}INF}$ medio en μh/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% o 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en μmL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%, evitando y/o tratando por lo tanto un trastorno en agregación y/o plegamiento de proteína, y/o formación, sedimentación, acumulación amiloide, o persistencia.

RESUMEN

La invención proporciona formulaciones, formas de dosificaciones, y tratamientos que comprenden compuestos polialcohol ciclohexano que proporcionan perfiles farmacocinéticos benéficos en el tratamiento de un trastorno y/o enfermedad que incluyen un trastorno en agregación y/o plegamiento de proteína, y/o formación, sedimentación, acumulación amiloide, o persistencia. En aspectos de la invención, se proporciona una forma de dosificación que comprende una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano adecuado para administración a un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La formulación se pueden administrar en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 o 7000 mg del compuesto polialcohol ciclohexano para lograr un perfil de concentración de plasma medio que tiene un $AUC_{0\text{-}INF}$ medio en µ.h/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% o 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en µmL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%.

FIGURA 7


Nivel CSF de Inositol
Mio-inositol
scyllo-inositol
Concentración de Inositol (mM)
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
No tratado
Mio-inositol Ad Lib
Scyllo-inositol Ad Lib

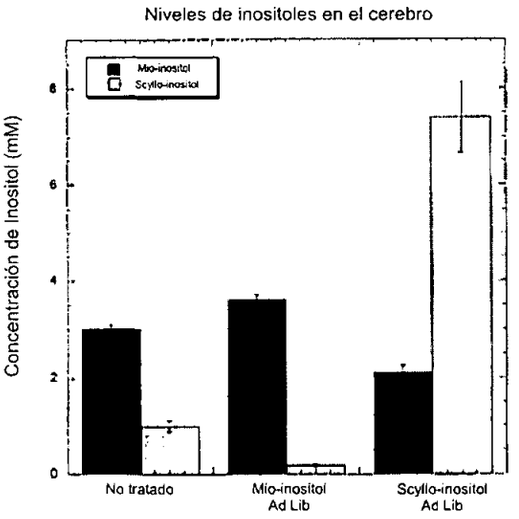

Niveles de inositoles en el cerebro
Mio-inositol
Scyllo-inositol
Concentración de Inositol (mM)
8
6
4
2
0
No tratado
Mio-inositol Ad Lib
Scyllo-inositol Ad Lib

FIGURA 8

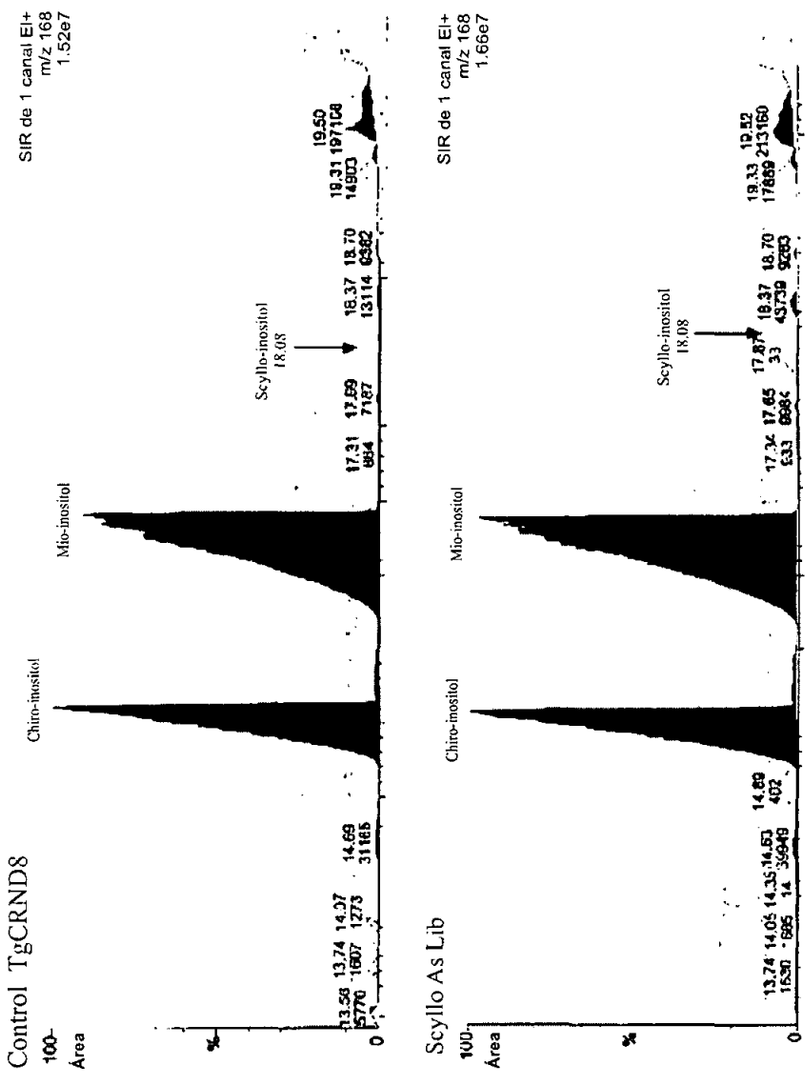

Control TgCRND8
SIR de 1 canal EI+
m/z 168
1.52e7
Chiro-inositol
Mio-inositol
Scyllo-inositol
18.08
Área
100
%
0
Scyllo As Lib
SIR de 1 canal EI+
m/z 168
1.66e7
Chiro-inositol
Mio-inositol
Scyllo-inositol
18.08
Área
100
%
0

FIGURA 9

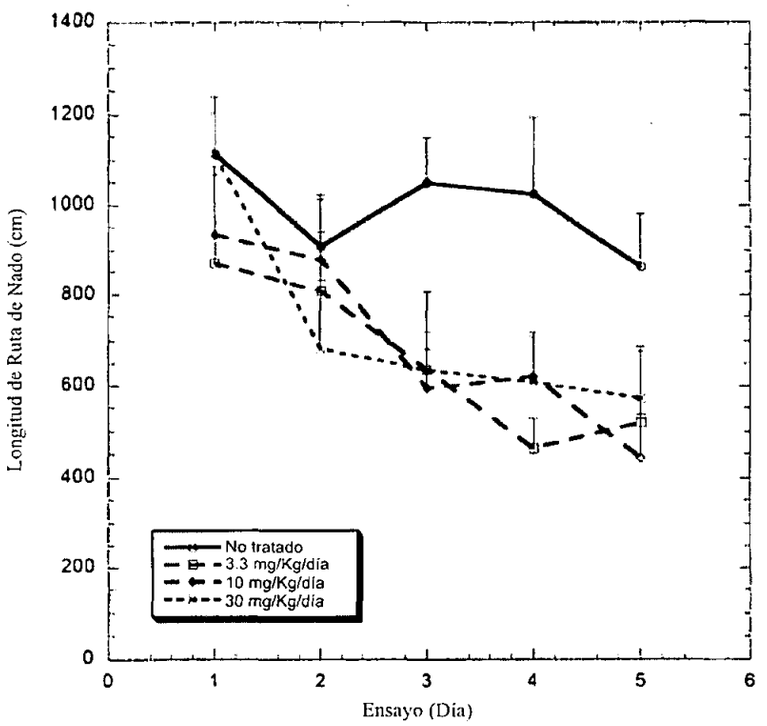

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5
6
Longitud de Ruta de Nado (cm)
Ensayo (Día)
No tratado
3.3 mg/Kg/día
10 mg/Kg/día
30 mg/Kg/día

FIGURA 10

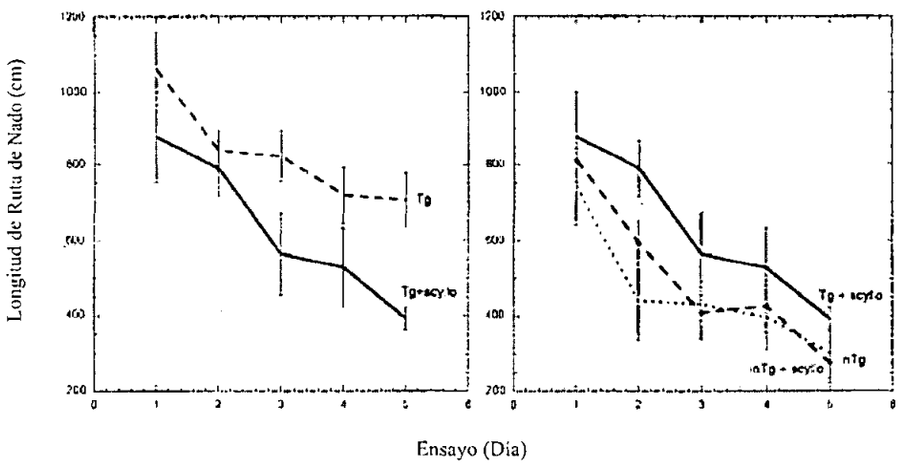
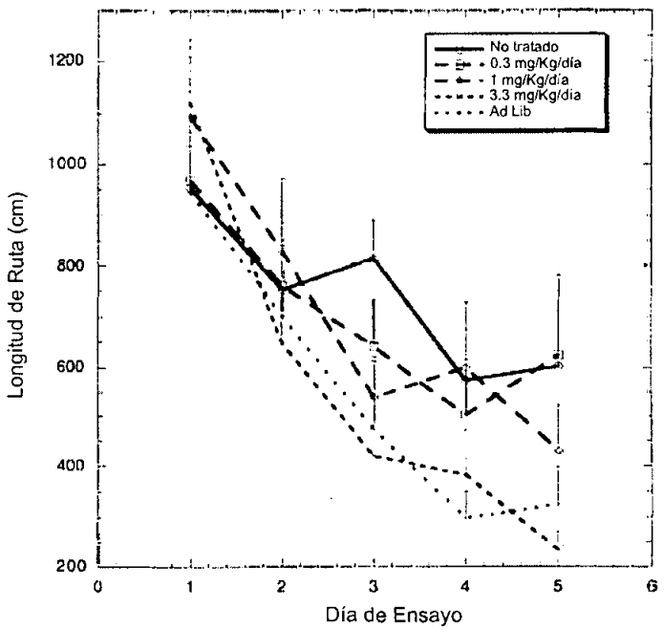
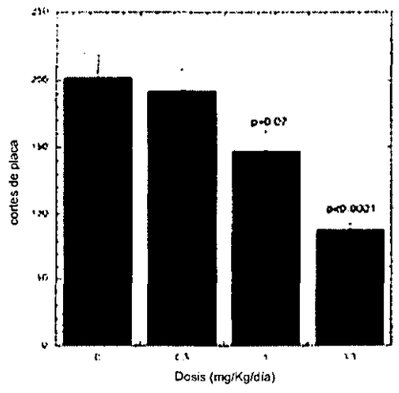

Longitud de Ruta de Nado (cm)
1200
1000
800
600
400
200
0
1
2
3
4
5
6
Tg
Tg+scyto
Tg + scyto
nTg + scyto
nTg
Ensayo (Día)

FIGURA 11


No tratado
0.3 mg/Kg/día
1 mg/Kg/día
3.3 mg/Kg/día
Ad Lib
Longitud de Ruta (cm)
1200
1000
800
600
400
200
0
1
2
3
4
5
6
Día de Ensayo


cortes de placa
p=0.07
p<0.0001
Dosis (mg/Kg/día)

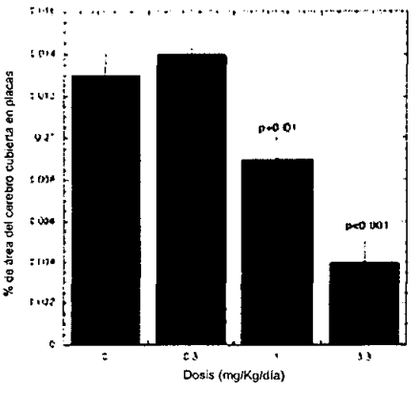

% de área del cerebro cubierta en placas
p=0.01
p<0.001
Dosis (mg/Kg/día)

FIGURA 12

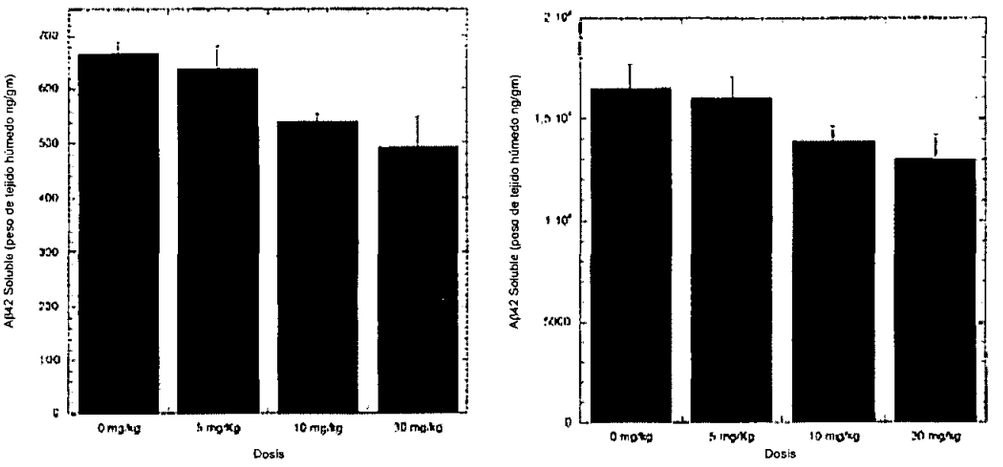

Aβ42 Soluble (peso de tejido húmedo ng/gm)
0 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
Dosis
Aβ42 Soluble (peso de tejido húmedo ng/gm)
0 mg/kg
5 mg/Kg
10 mg/kg
20 mg/kg
Dosis

FIGURA 13

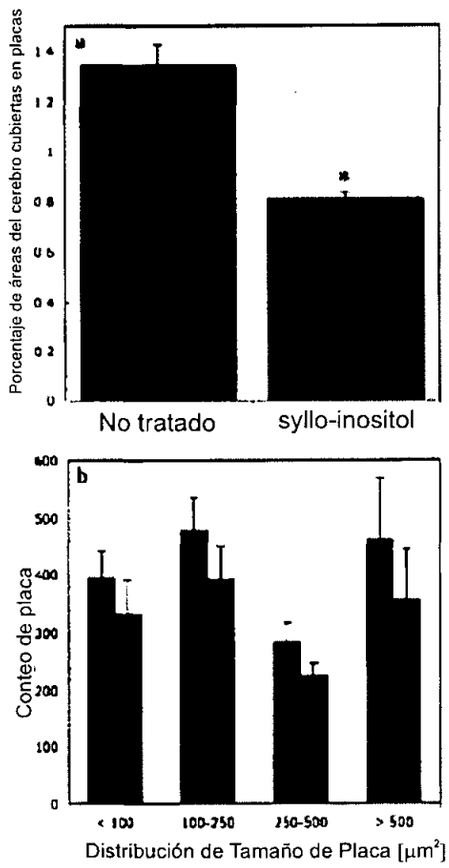

a
Porcentaje de áreas del cerebro cubiertas en placas
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
No tratado
syllo-inositol
b
Conteo de placa
600
500
400
300
200
100
0
< 100
100-250
250-500
> 500
Distribución de Tamaño de Placa [µm²]

FIGURA 14

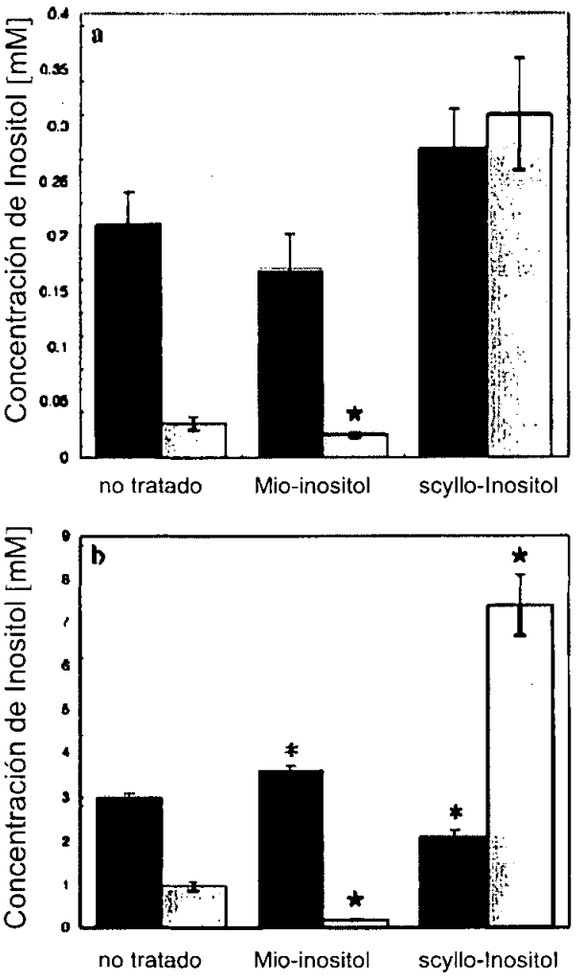

a
Concentración de Inositol [mM]
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
*
no tratado
Mio-inositol
scyllo-Inositol
b
Concentración de Inositol [mM]
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
*
*
*
*
no tratado
Mio-inositol
scyllo-Inositol

FIGURA 15

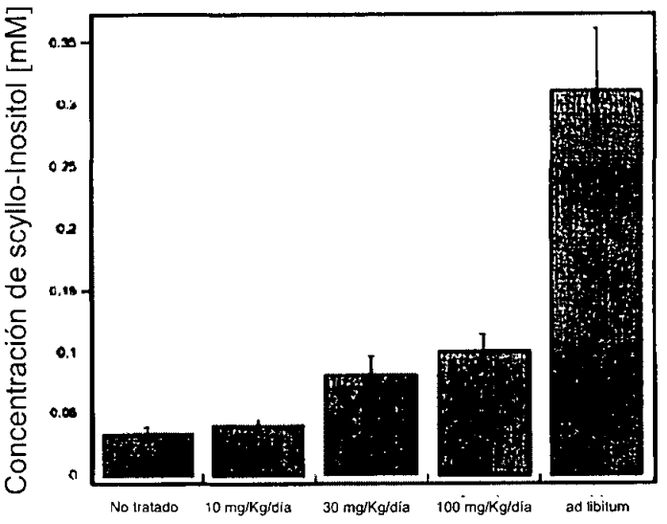

Concentración de scyllo-Inositol [mM]
0.25
0.2
0.1
0
No tratado
10 mg/Kg/día
30 mg/Kg/día
100 mg/Kg/día
ad libitum

FIGURA 16

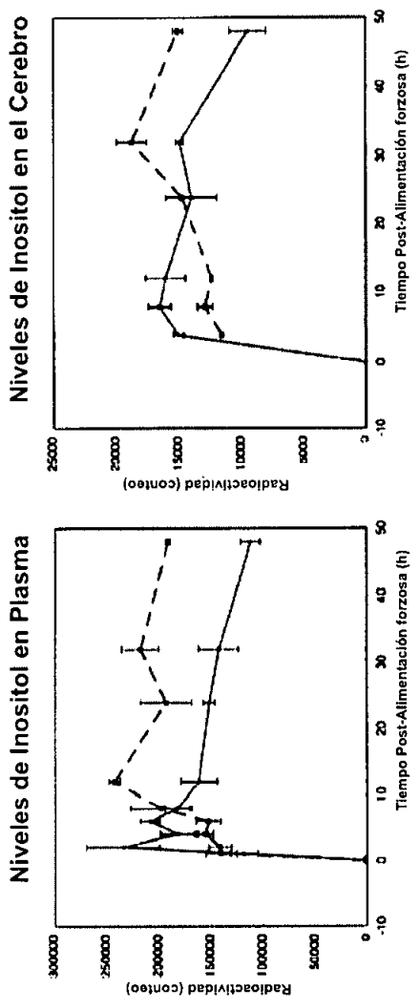

Niveles de Inositol en el Cerebro
Radioactividad (conteo)
Tiempo Post-Alimentación forzosa (h)
Niveles de Inositol en Plasma
Radioactividad (conteo)
Tiempo Post-Alimentación forzosa (h)

FIGURA 17

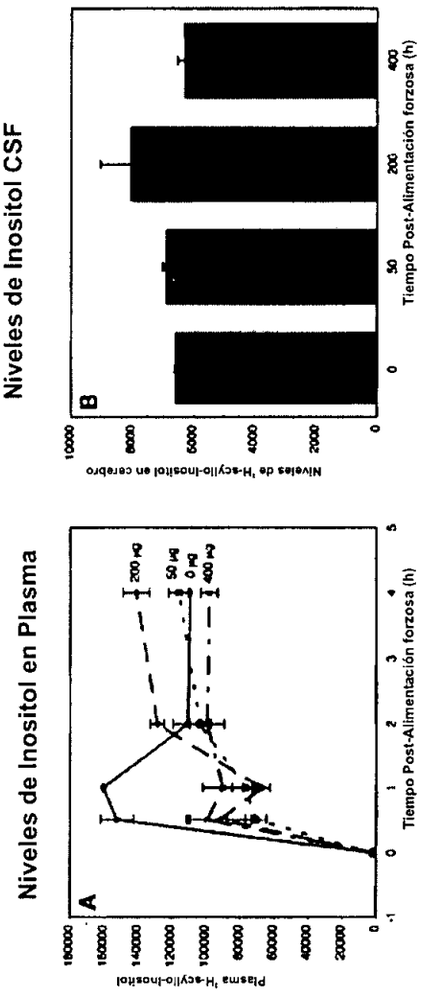

Niveles de Inositol CSF
B
Niveles de ^{3}H-scyllo-Inositol en cerebro
Tiempo Post-Alimentación forzosa (h)
Niveles de Inositol en Plasma
A
200 mg
50 mg
0 mg
400 mg
Plasma ^{3}H-scyllo-Inositol
Tiempo Post-Alimentación forzosa (h)

FIGURA 19

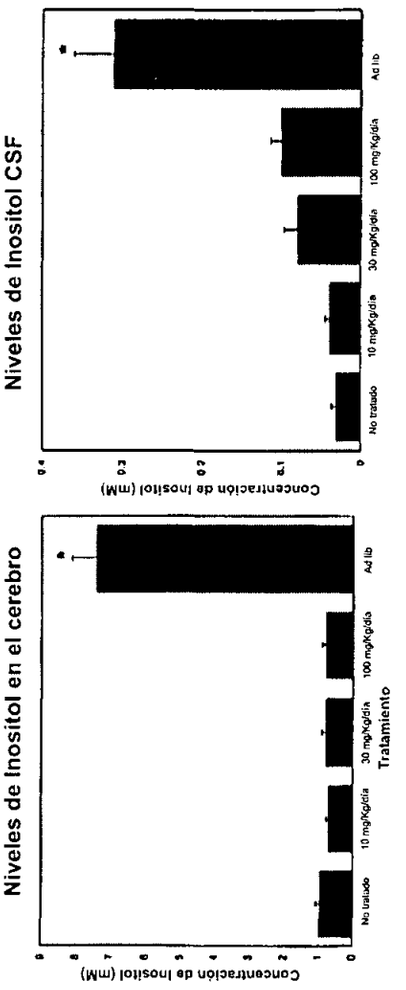

Niveles de Inositol CSF
Concentración de Inositol (mM)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
No Tratado
10 mg/Kg/día
30 mg/Kg/día
100 mg/Kg/día
Ad lib
Niveles de Inositol en el cerebro
Concentración de Inositol (mM)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
No tratado
10 mg/Kg/día
30 mg/Kg/día
100 mg/Kg/día
Ad lib
Tratamiento

FIGURA 20

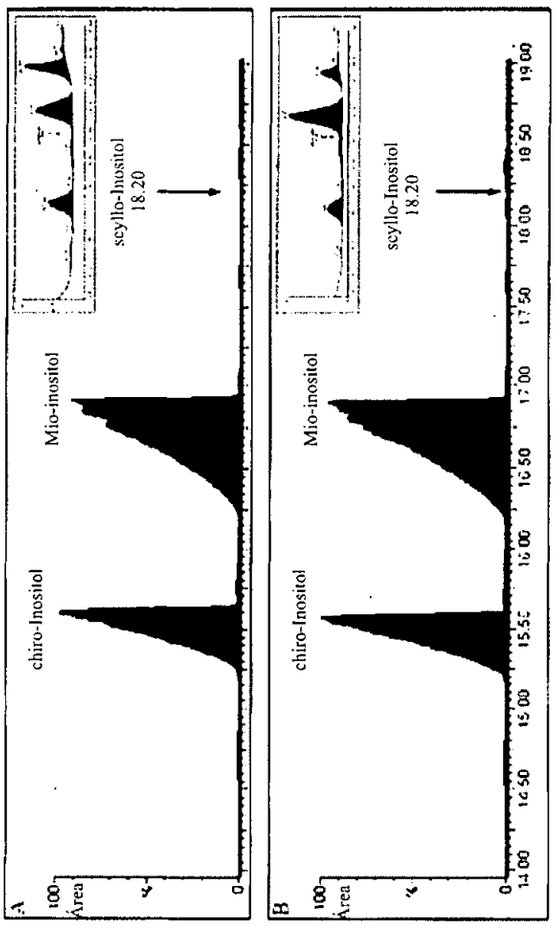
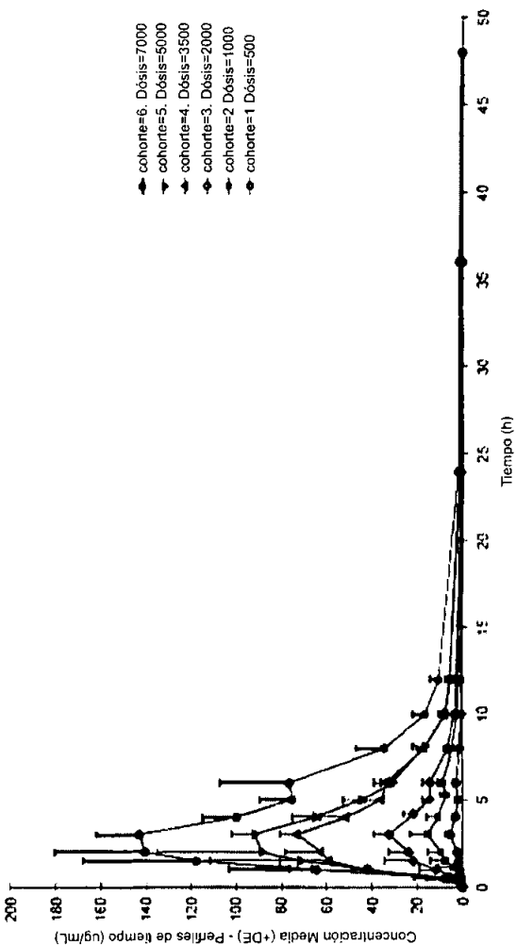

A
B
Area
100
0
chiro-Inositol
Mio-inositol
scyllo-Inositol
18.20
14.00
14.50
15.00
15.50
16.00
16.50
17.00
17.50
18.00
18.50
19.00

FIGURA 21


cohorte=6, Dósis=7000
cohorte=5, Dósis=5000
cohorte=4, Dósis=3500
cohorte=3, Dósis=2000
cohorte=2 Dósis=1000
cohorte=1 Dósis=500
Concentración Media (+DE) - Perfiles de tiempo (ug/mL)
Tiempo (h)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2007/000395

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	McLaurin, J. et al. "Inositol Stereoisomers Stabilize an Oligomeric Aggregate of Alzheimer Amyloid β Peptide and Inhibit Aβ-induced Toxicity", J. of Biological Chemistry, June 2000, 275(24), pp. 18495-18502 See entire document	1 to 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2007/000395

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. [X] Claim Nos. : 25 and 27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

claims 25 and 27 are directed to a method for the treatment of the human or animal body by surgery or therapy (or a use with a method step) which the International Search Authority is not required to search. Regardless, this authority had carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the dosage form defined in claims 1 to 24.

2. [ ] Claim Nos. :
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

3. [ ] Claim Nos. :
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2007/000395

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO 2004075882A1	10-09-2004	AU 2004216544A1	10-09-2004
		BR PI0407910A	14-02-2006
		CA 2516563A1	10-09-2004
		CN 1780613A	31-05-2006
		EP 1608350A1	28-12-2005
		JP 2006522740T	05-10-2006
		US 2004204387A1	14-10-2004
		US 2007078099A1	05-04-2007
US 2006189582A1	24-08-2006	WO 2006053428A1	26-05-2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **A61K 031/047**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **WARATAH PHARMACEUTICALS INC.**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **60/780,526 09/03/2006 US** **60/819,864 11/07/2006 US** **60/897,667 26/01/2007 US**	(72) Inventor(es) **JOANNE MCLAURIN**
	(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/10/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2007 No. de solicitud PCT/CA2007/000395	(87) Publicación internacional Fecha: 13/09/2007 N° publicación: ***WO 2007/101353***

(54) Titulo: **UNA FORMULACION DE POLIALCOHOL CICLOHEXANO PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE AGREGACION DE PROTEINA**

Reivindicación(es):

1. Una forma de dosificación que comprende una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano adecuado para administración a un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo o para proporcionar por lo menos un efecto terapéutico en la prevención, tratamiento, o control de síntomas de un trastorno en agregación y/o plegamiento de proteína, y/o formación, sedimentación, acumulación amiloide, o persistencia.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que mantiene el compuesto dentro de una concentración terapéuticamente efectiva en plasma.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la concentración de plasma del compuesto es por lo menos aproximadamente 0.05 µM.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde la concentración de plasma del compuesto es por lo menos aproximadamente 1 a 50 µM, 1 a 20 µM, 1 a 10 µM, 1 a 6 µM o 1 a 5 µM.

5. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que mantiene el compuesto dentro de una concentración terapéuticamente efectiva en el líquido cefalorraquídeo (CSF).

6. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la concentración CSF del compuesto es por lo menos aproximadamente 0.05 µM.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la concentración CSF del compuesto es por lo menos aproximadamente 1 a 50 µM, 1 a 20 µM, 1 a 10 µM, 1 a 6 µM o 1 a 5 µM.

8. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para administración una vez o dos veces al día que comprende una dosis de compuesto que proporciona un grado de absorción, como se define por un área bajo la curva (AUC) equivalente a aquellas producidas por tres o más formas de dosificaciones diarias del compuesto.

9. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una dosis de compuesto que proporciona una concentración mínima del compuesto, C_{min}, que no es estadística y significativamente diferente de la obtenida con una forma de dosificación administrada más de dos veces al día durante un periodo de dosificación.

10. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una dosis de compuesto que proporciona un $T_{1/2}$ de 1 a 35 horas.

11. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para administración diaria dos veces que tiene una biodisponibilidad, como se mide por AUC, de por lo menos 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% de la biodisponibilidad de una forma de dosificación única.

12. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el compuesto polialcohol ciclohexano está en una dosis que proporciona una relación estequiométrica de polialcohol ciclohexano a péptido amiloide de aproximadamente 40:1, 35:1. 30:1, 25:1, 20:1 o 15: ¿1, preferiblemente 25:1.

13. Una forma de dosificación que comprenden una cantidad de un compuesto polialcohol ciclohexano adecuado para administración a un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva del compuesto en plasma, cerebro y/o líquido cefalorraquídeo y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, en donde cuando se administra la formulación en una dosis de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 o 7000 mg de dicho polialcohol ciclohexanol, se logra un perfil de concentración de plasma medio que tiene un $AUC_{0\text{-}INF}$ medio en µh/mL de, respectivamente, 43±20%, 130±20%, 215±20%, 467±20%, 507±20% o 885±20%, y que tiene un C_{max} medio en µmL de, respectivamente, 5.8±20%, 17±20%, 33±20%, 75±20%, 110±20% o 155±20%.

405

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 75,296
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108264- -00000-0000
Fecha: 2008-10-09 17:21:32 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756185	22/09/2008	33,230,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 16743-841-001-8

406

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108264- -00000-0000

Fecha: 2008-10-09 17:21:32 Dep: 2020 NUEVACREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Sandra Rodriguez
Firma Responsable

Fecha Oct. 9. 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	8 108264
	Solicitud internacional	PCT/CA2007/000395
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№13749

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:8 108264

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 OCT. 2008
adpall