

USO DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE OREXINA 2 PARA LA RECUPERACIÓN POSOPERATORIA

CAMPO TÉCNICO

- 5 **[0001]** Ciertas modalidades de la presente invención se refieren al uso de un agonista del receptor de orexina 2 para la recuperación posoperatoria (la mejora del retraso en la conciencia después del mantenimiento de la anestesia y la mejora de la sedación y la depresión respiratoria debido a los opioides).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** Actualmente no existe ningún fármaco que facilite el tiempo de recuperación de la anestesia. Comúnmente se usan niveles adecuados de analgésicos, especialmente opioides, para controlar el dolor durante el período posoperatorio. Sin embargo, los efectos adversos relacionados con los opioides, como la sedación y la depresión respiratoria, pueden limitar el uso de opioides en el período posoperatorio (Documento no de patente 1). Los antagonistas de opioides como la naloxona se utilizan ampliamente
15 cuando se observa sedación grave y depresión respiratoria inducida por opioides. Pero los antagonistas de los opioides disminuyen no sólo estos efectos adversos sino también el efecto analgésico de los opioides. Por lo tanto, se necesitarían fármacos que promuevan el tiempo hasta la recuperación de la anestesia y supriman los efectos
20 adversos inducidos por los opioides manteniendo el efecto analgésico de los opioides.

- [0003]** El sistema orexina desempeña un papel importante en el control de los estados de sueño/vigilia (Documento no de patente 2). Hay dos receptores postsinápticos acoplados a proteína G para péptidos de orexina, el receptor de orexina 1 (OX1R) y el receptor de orexina 2 (OX2R) (Documento no de patente 3). De los dos receptores, se cree que OX2R
25 desempeña un papel fundamental en la regulación del sueño/vigilia porque los ratones OX2R KO, pero no los ratones OX1R KO, muestran un ciclo de sueño anormal (Documento no de patente 2). Se describe 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)) como un agonista del receptor de orexina 2 (Documento de patente 1).

- 30 **[0004]** Documento de patente 1: WO 2017/135306 A1

[0005] Documento no de patente 1: Sleep Med Rev 11 (2007) 35-46

[0006] Documento no de patente 2: Pharmacol Rev 61 (2009) 162-176

[0007] Documento no de patente 3: Cell 92 (1998) 573-585

COMPENDIO DE LA INVENCION

- 35 **PROBLEMAS QUE DEBE RESOLVER LA INVENCION**

[0008] En el presente documento se divulga un método para la recuperación posoperatoria (la mejora del retraso en la conciencia después del mantenimiento de la anestesia y la mejora de la sedación y la depresión respiratoria debido a los opioides) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0009] Los presentes inventores han descubierto que el Compuesto (I) en la presente memoria descriptiva es útil para la recuperación posoperatoria (la mejora del retraso en la conciencia después del mantenimiento de la anestesia y la mejora de la sedación y la depresión respiratoria debido a los opioides). Como resultado de estudios adicionales, han completado la presente invención.

[0010] Por consiguiente, la presente invención incluye las siguientes modalidades:

[0011] [1] Un método para la recuperación posoperatoria en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0012] [2] Un método para facilitar la recuperación o reducir un tiempo de recuperación de la anestesia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0013] [3] Un método para prevenir o tratar trastornos respiratorios/depresión posoperatorios o trastornos respiratorios/depresión inducida por opioides en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0014] [4] Un método para la reducir un efecto secundario de opioides en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0015] [5] Un método para prevenir o tratar la sedación posoperatoria o la sedación inducida por opioides en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0016] [6] El método de cualquiera de [1]-[5], donde la administración es administración no oral.

[0017] [7] El método de [6], donde la administración no oral es administración intravenosa (también denominada IV), administración subcutánea (también denominada SC), administración transdérmica o administración transmucosa.

[0018] En otras modalidades, la presente invención se refiere a lo siguiente:

5 **[0019]** [8] Un método para acelerar la emergencia de la anestesia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

10 **[0020]** [9] Un método para prevenir la emergencia retrasada de la anestesia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

15 **[0021]** [10] Un método para mejorar el manejo del dolor de un sujeto con dolor al abordar el efecto secundario limitante de los opioides en el sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

20 **[0022]** [11] Un método para mejorar el manejo del dolor de un sujeto en recuperación posoperatoria al abordar el efecto secundario limitante de los opioides en el sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este.

[0023] La presente invención se refiere además a las siguientes modalidades:

[0024] [1a] Uso del Compuesto (I) o una sal de este para la recuperación posoperatoria.

25 **[0025]** [2b] Uso del Compuesto (I) o una sal de este para facilitar la recuperación o reducir el tiempo de recuperación de la anestesia.

[0026] [3c] Uso del Compuesto (I) o una sal de este para prevenir o tratar trastornos respiratorios/depresión posoperatorios o trastornos respiratorios/depresión inducidos por opioides.

30 **[0027]** [4d] Uso del Compuesto (I) o una sal de este para reducir un efecto secundario de los opioides.

[0028] [5e] Uso del Compuesto (I) o una sal de este para prevenir o tratar la sedación posoperatoria o la sedación inducida por opioides.

[0029] La presente invención se refiere además a las siguientes modalidades:

35 **[0030]** [1aa] Una composición farmacéutica para la recuperación posoperatoria, que comprende

el Compuesto (I) o una sal de este.

[0031] [2bb] Una composición farmacéutica para facilitar la recuperación o reducir el tiempo de recuperación de la anestesia, que comprende el Compuesto (I) o una sal de este.

[0032] [3cc] Una composición farmacéutica para prevenir o tratar trastornos respiratorios/depresión posoperatorios o trastornos respiratorios/depresión inducidos por opioides, que comprende el Compuesto (I) o una sal de este.

[0033] [4dd] Una composición farmacéutica para reducir un efecto secundario de los opioides, que comprende el Compuesto (I) o una sal de este.

[0034] [5ee] Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la sedación posoperatoria o la sedación inducida por opioides, que comprende el Compuesto (I) o una sal de este.

EFECTO DE LA INVENCION

[0035] El Compuesto (I) en la presente memoria descriptiva tiene una actividad agonista del receptor de orexina tipo 2 y es útil para la recuperación posoperatoria (la mejora del retraso en la conciencia después del mantenimiento de la anestesia y la mejora de la sedación y la depresión respiratoria debido a los opioides).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0036] En el presente documento se divulga 3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de metilo (Compuesto (I)), o una sal de este, composiciones y kits que comprenden el Compuesto (I), o una sal de este, y métodos de uso del Compuesto (I), o una sal de este.

[0037] A continuación se describe de forma detallada la definición de cada término utilizado en la presente memoria descriptiva.

[0038] En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "recuperación posoperatoria" incluyen "facilitar la recuperación de la anestesia", "reducir el tiempo de recuperación de la anestesia", "prevenir o tratar los trastornos respiratorios/depresión posoperatorios", "prevenir o tratar los trastornos respiratorios/depresión inducidos por opioides", "prevención o tratamiento de la sedación posoperatoria" y "prevención o tratamiento de la sedación inducida por opioides". En algunas modalidades, "recuperación posoperatoria" significa "recuperación postoperatoria" o "recuperación posoperación".

[0039] En algunas modalidades, "posoperación" significa "poscirugía", "después de la cirugía" o "después de operaciones quirúrgicas". En algunas modalidades, "posoperatorio" significa "posquirúrgico".

[0040] En algunas modalidades, la "anestesia" es inducida por anestésicos. Ejemplos de anestésicos incluyen anestésicos por inhalación y anestésicos intravenosos. Ejemplos de anestésicos por inhalación incluyen isoflurano, enflurano, metoxiflurano, sevoflurano,

desflurano, halotano y cualquier combinación opcional de estos. Ejemplos de anestésicos intravenosos incluyen propofol, tiopental, tiamilal, midazolam, flumazenil, ketamina, dexmedetomidina (clorhidrato), droperidol, etomidato y cualquier combinación opcional de estos. Los anestésicos se utilizan en cantidades eficaces para inducir la anestesia. Estas cantidades se deciden apropiadamente dependiendo del propósito o tipo de anestésicos, la vía de administración de los anestésicos, el sujeto de administración y similares.

[0041] En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "trastornos respiratorios/depresión posoperatoria" incluyen hipoxemia, hipoxia e hipercapnia. En algunas modalidades, la hipoxemia se define como una saturación periférica de oxígeno (SpO_2) de como máximo el 90 por ciento.

[0042] En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "efectos secundarios de los opioides" incluyen trastorno respiratorio/depresión y sedación. Ejemplos de trastorno/depresión respiratoria incluyen hipoxemia, hipoxia e hipercapnia. En algunas modalidades, el trastorno/depresión respiratoria son trastornos/depresión respiratoria posoperatorios. En algunas modalidades, la sedación es sedación posoperatoria.

[0043] En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "opioides" incluyen fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, buprenorfina, petidina, pentazocina, doxapram y cualquier combinación opcional de estos. Los opioides se utilizan en cantidades eficaces para el tratamiento o control del dolor durante la operación (o cirugía). Estas cantidades se deciden apropiadamente dependiendo del propósito o tipo de opioides, la vía de administración de los opioides, el sujeto de administración y similares.

[0044] En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "efectos secundarios de los opioides" incluyen trastorno respiratorio/depresión y sedación. Ejemplos de trastorno/depresión respiratoria incluyen hipoxia e hipercapnia. En algunas modalidades, el trastorno/depresión respiratoria son trastornos/depresión respiratoria posoperatorios. En algunas modalidades, la sedación es sedación posoperatoria.

[0045] En algunas modalidades, el Compuesto (I) es un compuesto ópticamente activo. En algunas modalidades, el Compuesto (I) es (2R,3S)-3-((metilsulfonil)amino)-2-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto A) en cualquiera de los métodos, los usos y las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento. El Compuesto (I), incluida su sal y su compuesto óptico activo, se puede producir como se describe en el documento WO2017/135306. En cualquiera de los usos y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, el Compuesto (I) se usa en una cantidad eficaz de este.

[0046] En algunas modalidades, la cantidad eficaz está entre alrededor de 3 mg y alrededor de 500 mg. En algunas modalidades, la cantidad eficaz está entre alrededor de 5 mg y alrededor de 300 mg. En algunas modalidades, la cantidad eficaz está entre alrededor de 5 mg y alrededor de 100 mg. En algunas modalidades, la cantidad eficaz está entre alrededor de 5 mg y alrededor de 50 mg.

[0047] El Compuesto (I) (en adelante abreviado a veces simplemente como el compuesto de la presente invención) se puede usar tal cual o en forma de una composición farmacéutica (también denominada medicamento) mezclándolo con un vehículo farmacológicamente aceptable, etc. a mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos).

[0048] Como vehículos farmacológicamente aceptables, se pueden utilizar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Estos se incorporan como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante de preparados sólidos; o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente calmante para preparaciones líquidas; y similares; y, según sea necesario, se pueden añadir aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares.

[0049] Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminio y magnesio.

[0050] Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

[0051] Los ejemplos preferibles del agente aglutinante incluyen almidón, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

[0052] Los ejemplos preferibles del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

[0053] Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

[0054] Los ejemplos preferibles del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol,

D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y salicilato de sodio y acetato de sodio.

[0055] Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como poli(vinil alcohol), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

[0056] Los ejemplos preferibles del agente isotónico incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

[0057] Los ejemplos preferibles de tampón incluyen tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

[0058] Los ejemplos preferibles del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

[0059] Los ejemplos preferibles del conservante incluyen ésteres de p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

[0060] Los ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sales de sulfito y sales de ascorbato.

[0061] Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colorantes de alquitrán alimentario acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorante alimentario rojo n.º 2 y 3, colorante alimentario amarillo n.º 4 y 5, colorante alimentario azul n.º 1 y 2 y colorantes alimentarios similares), colorantes lacosos insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del color de alquitrán alimentario acuoso antes mencionado), colorantes naturales (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

[0062] Los ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo y Stevia.

[0063] Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos que se desintegran oralmente, comprimidos bucales), cápsulas (incluidas cápsulas blandas, microcápsulas), píldora, gránulo, polvo, pastilla, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, aerosol, películas (por ejemplo, películas desintegrables por vía oral, película adhesiva para mucosa oral) y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparación externa (por ejemplo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio

vaginal), gránulos, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares. El compuesto y el medicamento de la presente invención se pueden administrar respectivamente de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intrarrectal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, tumoral proximal y administración a la lesión).

[0064] Estas preparaciones pueden ser una preparación de liberación controlada (por ejemplo, una microcápsula de liberación sostenida) tales como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida y similares.

[0065] La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método usado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa y similares.

[0066] Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, alrededor de del 0,1 al 100 % en peso.

[0067] Cuando se produce una preparación oral, se puede aplicar un recubrimiento según sea necesario con el fin de enmascarar el sabor, las propiedades entéricas o la durabilidad.

[0068] Los ejemplos de la base de recubrimiento usada en el recubrimiento incluyen la base de recubrimiento de azúcar, la base de recubrimiento de película soluble en agua, la base de recubrimiento de película entérica y la base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

[0069] Se usa la sacarosa como la base de recubrimiento de azúcar y pueden usarse además en combinación uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato cálcico precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera de carnauba y similares.

[0070] Los ejemplos de la base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos como pululano y similares.

[0071] Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico como el copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit

L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] etc.; y sustancias de origen natural como goma laca y similares.

5 **[0072]** Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa y similares; y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

10 **[0073]** Dos o más tipos de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente se pueden usar en una mezcla a una proporción adecuada. Además, por ejemplo, se pueden usar agentes de protección contra la luz, tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares durante el recubrimiento.

15 **[0074]** Como el compuesto de la presente descripción muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad cardíaca, carcinogenicidad), y menos efectos secundarios, se puede usar como un agente para la profilaxis o agente terapéutico o agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos (por ejemplo, ser humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

20 **[0075]** Además, se espera que el compuesto de la presente invención sea superior en migración central.

25 **[0076]** Los ejemplos del sujeto que se empleará en los métodos o usos de la presente invención incluyen mamíferos tales como humanos, bovinos, caballos, perros, gatos, monos, ratones y ratas, dándose preferencia al ser humano. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto con alto riesgo de apnea obstructiva del sueño (AOS) o con AOS después de una cirugía que requiere anestesia general.

30 **[0077]** Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas y similares, por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral o parenteral a un paciente adulto, su la dosis es, por ejemplo, alrededor de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferiblemente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferiblemente 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Esta cantidad se administra deseablemente en una a 3 porciones diarias. En algunas modalidades, el compuesto de la presente invención se administra después de la operación (o cirugía) y después de la administración de opioides como agente controlador del dolor.

35 **[0078]** En algunas modalidades, los métodos de la presente invención comprenden el siguiente

paso de administración:

[0079] administrar al sujeto una cantidad eficaz de anestésicos para inducir la anestesia antes de la operación (o cirugía), y luego una cantidad eficaz de Compuesto (I) o una sal de este después de la operación (o cirugía).

5 **[0080]** En algunas modalidades, los métodos de la presente invención comprenden el siguiente paso de administración:

[0081] administrar al sujeto una cantidad eficaz de anestésicos para inducir la anestesia antes de la operación (o cirugía), una cantidad eficaz de Compuesto (I) o una sal de este después de la operación (o cirugía) y después una cantidad eficaz de opioides.

10 **[0082]** En algunas modalidades, los métodos de la presente invención comprenden el siguiente paso de administración:

[0083] administrar al sujeto una cantidad eficaz de anestésicos para inducir la anestesia antes de la operación (o cirugía), y luego una cantidad eficaz de Compuesto (I) o una sal de este después de la operación (o cirugía), una cantidad eficaz de opioides, y después una
15 cantidad eficaz de Compuesto (I) o una sal de este.

[0084] El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros fármacos (en adelante se abreviará como fármaco concomitante).

[0085] Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se consigue un efecto superior, por ejemplo,

20 **[0086]** (1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

[0087] (2) el fármaco que se combinará con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar según la condición de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),

[0088] (3) el período de tratamiento puede establecerse como más prolongado seleccionando un
25 fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los de la presente descripción,

[0089] (4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los del compuesto de la presente descripción,

30 **[0090]** (5) se puede conseguir un efecto sinérgico mediante el uso combinado del compuesto de la presente descripción y un fármaco concomitante, y similares.

[0091] En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usado en combinación se denominan "agente combinado de la presente invención".

35 **[0092]** Cuando se utiliza el agente combinado de la presente invención, el tiempo de

administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este, o el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se puede administrar en diferentes momentos. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis clínicamente utilizada y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

[0093] El modo de administración del agente combinado de la presente invención y el fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante sólo necesitan combinarse durante la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

[0094] (1) administración de una preparación única obtenida procesando simultáneamente el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, por la misma vía de administración y de manera escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, mediante diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, por diferentes vías de administración y de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante o en el orden inverso) y similares.

[0095] La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de manera apropiada en función de la dosis empleada en situaciones clínicas. La proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante puede determinarse de manera apropiada dependiendo del sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, la combinación y similares.

[0096] Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación, y normalmente de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 % en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 % en peso. más preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 20% en peso, basado en toda la preparación.

[0097] El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación, y normalmente de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 % en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 % en peso más preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 20% en peso, basado en toda la preparación.

[0098] El contenido de aditivos tales como un vehículo y similares en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y normalmente de alrededor de 1 a alrededor de 99,99 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 90 % en peso, basado en sobre la preparación.

[0099] Se pueden emplear contenidos similares incluso cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones.

[0100] Ejemplos de fármacos concomitantes incluyen los siguientes. Un fármaco terapéutico para la narcolepsia (p. ej., metilfenidato, anfetamina, pemolina, fenelzina, protriptilina, oxibato de sodio, modafinilo, cafeína), fármaco contra la obesidad (anfetamina, benzofetamina, bromocriptina, bupropión, dietilpropión, exenatida, fenfluramina, liotironina, liraglutida, mazindol), metanfetamina, octreotida, octreotida, orlistat, fendimetrazina, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, Qnexa (marca registrada), fenilpropanolamina, pramlintida, propilhexedrina, leptina recombinante, sibutramina, topiramato, zimelidina, zonisamida, lorcaserina, metformina), inhibidor de ésteres de acetilcolina (p. ej., donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, idebenona, tacrina), agente antidemencia (p. ej., memantina), inhibidor de β la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de proteína amiloide, β inhibidor de la secretasa (p. ej., 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenililo)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenilo-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa de esta, una sal de esta y un hidrato de esta, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidor de la γ secretasa, β inhibidor de la agregación de la proteína amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional No. 11-514333), PPI-558 (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional No. 2001-500852),

SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289), β vacuna amiloide, β enzima que degrada el amiloide y similares, potenciador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson [por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidor de la enzima monoamino oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenil, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidol, biperiden) inhibidor de COMT (p. ej., entacapona)], fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (p. ej., riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal que acompaña al progreso de la demencia, la deambulación y similares (p. ej., sedante, ansiolítico), inhibidor de la apoptosis (p. ej., CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotor de la diferenciación-regeneración neuronal (p. ej., leteprinim, xaliproxalipropeno; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolin, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolin, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y una forma ópticamente activa, sal o hidrato de estos), antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, aspirin, indometacina, etc.), esteroides (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), fármacos anticitoquinas (p. ej., inhibidor del TNF, inhibidor de la MAP quinasa), agentes terapéuticos para la incontinencia, micción frecuente (p. ej., clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil (citrato)), agonistas de la dopamina (p., apomorfina), antihidrato, antihipertensivo, antihipertensivo, antihipertensivo, antihipertensivo fármacos para el mic (por ejemplo, mexiletina), hormona sexual o un derivado de esta (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agente terapéutico para la osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidratado, incarronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármaco terapéutico para el insomnio (por ejemplo, benzodiazepinas, medicamentos no medicamentos para las zodiazepinas, agonistas de la melatonina, antagonistas de los receptores de la orexina), medicamentos terapéuticos para la esquizofrenia (por ejemplo, antipsicóticos típicos como haloperidol y similares; antipsicóticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y similares; medicamentos que actúan sobre el receptor de

glutamato metabotrópico o el receptor de glutamato de tipo conjugado de canal iónico; inhibidor de la fosfodiesterasa), medicamentos con benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, clorazepam potásico, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxetoxetina, oxalato de clorhidrato de desvenlafaxina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista 5-HT_{1A}, (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotano, etc.), antagonista 5-HT_{2A}, agonista 5-HT_{2A} inverso, antagonista 5-HT₃ (ciamacina, etc.), no selectivo del corazón, β inhibidor (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de la histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina, etc.), antagonista del CRF, otro ansiolítico (meprobamato, etc.), antagonista de la taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico, antagonista de CCK, β 3 antagonistas de la adrenalina (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina) inhibidor del canal de calcio tipo N, carbonato inhibidor de la hidrasa II, agonista de la fracción de glicina NMDA, antagonista del NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepinas periféricas, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), fármaco, trastorno polar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista CB1 cannabinoide (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármaco anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para la cefalea, fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia gravis, fármaco para el infarto manía, droga terapéutica para la hipersomnia, droga terapéutica para el dolor, droga terapéutica para la distimia, droga terapéutica para la ataxia autónoma, droga terapéutica para la disfunción sexual masculina y femenina, droga

terapéutica para la migraña, droga terapéutica para el jugador patológico, droga terapéutica para el síndrome de piernas inquietas, droga terapéutica para la adicción a sustancias, droga terapéutica para el síndrome relacionado con el alcohol, droga terapéutica para el síndrome del intestino irritable, droga terapéutica para la anormalidad lipídica como droga reductora del colesterol (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de la dromomanía debido a la demencia (sedantes, ansiolíticos, etc.), fármaco terapéutico para la diabetes, agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, diurético, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, agente antitrombótico, agente anticanceroso y similares.

[0101] Dos o más tipos de fármacos concomitantes mencionados anteriormente se pueden usar en una mezcla a una proporción adecuada.

[0102] El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con productos biológicos (por ejemplo, fármaco anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero, preparación de vacuna), o se puede usar en combinación con un método de terapia génica y similares, o También se puede utilizar en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar drogas.

[0103] Ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin utilizar fármacos incluyen terapia electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación cerebral profunda, terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva, psicoterapia que incluye terapia cognitivo-conductual y similares.

[0104] Los efectos del Compuesto (I), ejemplificados por "recuperarse después de la operación", "facilitar la recuperación de la anestesia", "reducir el tiempo de recuperación de la anestesia", "prevenir o tratar trastornos respiratorios/depresión posoperatorios", "prevenir o tratar trastornos respiratorios/ la depresión inducida por opioides", "reducir los efectos secundarios de los opioides", "prevenir o tratar la sedación posoperatoria" y "prevenir o tratar la sedación inducida por opioides", se evalúan mediante los métodos que se muestran en los Ejemplos Experimentales a continuación.

[0105] En algunas modalidades, los trastornos respiratorios/depresión se evalúan mediante pletismografía de cuerpo entero (WBP). Para la WBP, se evalúan parámetros respiratorios como la frecuencia respiratoria (RR), el volumen corriente (TV) y el volumen minuto (MV). En algunas modalidades, los trastornos respiratorios/depresión se evalúan mediante la saturación de oxígeno arterial (SaO₂), la saturación de oxígeno periférica (o percutánea)

(SpO₂), la tensión de dióxido de carbono al final de la espiración (PETCO₂) o cualquier combinación opcional de estas.

[0106] En algunas modalidades, la sedación se evalúa mediante la escala de agitación-sedación de Richmond (RASS), la escala de sedación de Ramsay (RSS), la evaluación de alerta del observador modificada, la escala de sedación (MOAAS) o cualquier combinación opcional de estas.

[0107] Como se muestra en los ejemplos experimentales siguientes, el compuesto (I) no afecta ni contrarresta el efecto analgésico de los opioides. Por lo tanto, el Compuesto (I) es bastante útil en métodos para "prevenir o tratar trastornos respiratorios/depresión inducida por opioides", "reducir los efectos secundarios de los opioides" y/o "prevenir o tratar la sedación inducida por opioides".

[0108] Al igual que el Compuesto (I), se pueden usar otros agonistas del receptor de orexina como método para recuperarse después de una operación en un sujeto. Como agonistas del receptor de orexina, se pueden usar los compuestos descritos en los siguientes documentos (WO2017/135306, WO2018/164191, WO2018/164192, WO2019/027003, WO2019/027058, WO2020/004536, WO2020/004537, WO2020/122092, WO2020/122093, WO2020/158958, WO2020/167701, WO2020/167706, WO2021/026047).

[0109] Entre los agonistas del receptor de orexina, es preferible el agonista selectivo del receptor de orexina 2. El agonista selectivo del receptor de orexina 2 son los compuestos que tienen una actividad agonista del receptor de orexina 2 más de 200 veces mayor que la actividad agonista del receptor de orexina 1. Más preferiblemente, el agonista selectivo del receptor de orexina 2 son los compuestos que tienen una actividad agonista del receptor de orexina 2 más de 500 veces mayor que la actividad agonista del receptor de orexina 1. Además, preferiblemente, el agonista selectivo del receptor de orexina 2 son los compuestos que tienen una actividad agonista del receptor de orexina 2 más de 1000 veces mayor que la actividad agonista del receptor de orexina 1.

[0110] En algunas modalidades, el Compuesto (I) o una sal de este es útil para permitir el control respiratorio y la prevención de la hipoxemia en adultos con alto riesgo de apnea obstructiva del sueño (AOS) o con AOS después de una cirugía que requiere anestesia general (inhhalada o intravenosa).

[0111] En algunas modalidades, el compuesto (I) o una sal de este disminuye la proporción de pacientes posoperatorios que experimentan hipoxemia definida como SpO₂ ≤90% dentro de los 90 minutos posteriores al inicio del compuesto (I) o una sal de este en un 20% (con > 70% de probabilidad) frente a placebo. Aquí, la dosis del Compuesto (I) varía en algunas

modalidades de 5,6 a 22,4 mg. En algunas modalidades, esta dosis es para infusión intravenosa.

EJEMPLOS

[0112] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar las composiciones y métodos terapéuticos de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

[0113] El Compuesto (I) (3-((metilsulfonil)amino)-2-(((4-fenilciclohexil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo) se preparó según el método descrito en el documento WO 2017/135306 A1 y sometido a los siguientes ejemplos experimentales.

Tiempo de recuperación de la anestesia (isoflurano y propofol)

Ejemplo experimental 1: Efecto del compuesto (I) sobre el tiempo hasta la recuperación de la anestesia inducida por isoflurano evaluado mediante reflejo de enderezamiento en ratas.

[0114] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, Japón. Para inducir y mantener la anestesia con isoflurano, las ratas se colocaron en una cámara de inducción de anestesia precargada con isoflurano al 4%. La inducción de la anestesia se definió como la incapacidad de la rata para enderezarse en posición prona (pérdida del reflejo de enderezamiento: LORR) después de haber sido colocada en posición supina en una jaula. Después de confirmar LORR, las ratas fueron expuestas a isoflurano al 3% usando una mascarilla y mantenidas durante 30 minutos. Quince minutos después de LORR, se administró el Compuesto (I) por vía subcutánea (SC) a ratas en un volumen de 5 mL/kg de peso corporal (BW). Como control tratado con vehículo, se administró a ratas Captisol® (CyDex Pharmaceuticals, KS, EE. UU.) al 10,5 % (p/v)/Na₂HPO₄ 1,5 mM en agua destilada. Treinta minutos después de confirmar LORR, se terminó la inhalación de isoflurano y se registró el tiempo hasta la recuperación de LORR como duración de la anestesia. La temperatura corporal se mantuvo entre 37,0 y 37,5 °C utilizando una almohadilla térmica durante y después de la anestesia. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Duración de la anestesia (min) (Media)
Vehículo	0	6,15
Compuesto (I)	0,3	3,92
	1,0	3,06

Ejemplo experimental 2: Efecto del Compuesto (I) sobre el tiempo hasta la recuperación de la anestesia inducida por isoflurano evaluado mediante reflejo de enderezamiento en ratas.

[0115] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, Japón. Para inducir y mantener la anestesia con propofol, se administró por vía intravenosa a ratas una dosis en bolo de propofol (10 mg/kg). Después de confirmar LORR, las ratas se colocaron suavemente en posición supina sobre una almohadilla térmica para mantener la temperatura corporal entre 37,0 y 37,5 °C. Posteriormente, se realizó la administración continua de propofol a 60 mg/kg/h durante 30 min. Quince minutos después de LORR, se administró SC el compuesto (I) a ratas en un volumen de 5 mL/kg de peso corporal. Como control tratado con vehículo, se administró a ratas Captisol® al 10,5 % (p/v)/Na₂HPO₄ 1,5 mM en agua destilada. Treinta minutos después de confirmar LORR, se terminó la infusión de propofol y se registró el tiempo hasta la recuperación de LORR como duración de la anestesia. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Duración de la anestesia (min) (Media)
Vehículo	0	12,8
Compuesto (I)	1,0	11,7
	3,0	6,70
	10	6,00

[0116] Como se desprende claramente de la Tabla 1 y la Tabla 2, el Compuesto (I) redujo el tiempo de recuperación de la anestesia inducida por isoflurano y propofol evaluado mediante el reflejo de enderezamiento en ratas.

Supresión de los efectos adversos inducidos por opioides (fentanilo) sin afectar el dolor

Ejemplo experimental 3: Efecto de la sedación inducida por el Compuesto (I) de fentanilo (0,1 mg/kg) evaluado mediante reflejo de enderezamiento en ratas.

[0117] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, Japón. En este estudio, se utilizó LORR como indicador de sedación. Para inducir la sedación, se administró fentanilo a 0,1 mg/kg SC a ratas en un volumen de 2 mL/kg de peso corporal. Diez minutos después de la administración de fentanilo, se observó LORR en todas las ratas y luego se administró el Compuesto (I) SC en un volumen de 5 mL/kg

de peso corporal. Como control tratado con vehículo, se administró Captisol® al 10,5 % (p/v)/Na₂HPO₄ 1,5 mM en agua destilada. El tiempo hasta la recuperación de LORR se registró como duración de la sedación.

[0118] El resultado se muestra en la Tabla 3. El compuesto (I) redujo la duración de la sedación inducida por fentanilo evaluada mediante el reflejo de enderezamiento en ratas.

Tabla 3

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Duración de la sedación (min) (Media)
Vehículo	0	88,8
Compuesto (I)	1,0	81,3
	3,0	67,0
	10	42,9

Ejemplo experimental 4: Efecto del Compuesto (I) de depresión respiratoria inducida por fentanilo (0,1 mg/kg) evaluado mediante pletismografía de cuerpo entero (WBP) en ratas.

[0119] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, Japón. La función respiratoria se evaluó mediante WBP que tenía puertos de entrada y salida para el suministro continuo de aire fresco de la habitación y la eliminación del dióxido de carbono espirado. En estas condiciones experimentales, la rata fue colocada en la cámara WBP justo después de la administración de fentanilo (0,1 mg/kg, SC). Los parámetros respiratorios como la frecuencia respiratoria (RR), el volumen corriente (TV) y el volumen de minutos (MV) se detectaron desde el transductor de presión y se registraron con un software de adquisición de datos (software FinePoint, Data Sciences International, Inc.). Todos los parámetros respiratorios se analizaron mediante los valores integrados individuales de los valores medidos de 1 minuto de 0 a 30 minutos después de la administración de fentanilo como valor integrado de 30 minutos. El Compuesto (I) se administró SC a ratas 15 minutos antes de la administración de fentanilo.

[0120] El resultado se muestra en la Tabla 4. Como resultado, el fentanilo (0,1 mg/kg como grupo vehículo) disminuyó el RR y el MV en comparación con el grupo basal. En estas condiciones experimentales, el Compuesto (I) aumentó el RR, TV y MV en comparación con el grupo del vehículo, lo que sugiere que el Compuesto (I) suprimió la depresión respiratoria inducida por el fentanilo en ratas.

Tabla 4

Grupo	Compuesto (I) (mg/kg)	Fentanilo (mg/kg)	RR (respiraciones/min) (Promedio)	TV (mL/ictus) (Promedio)	MV (mL/min) (Promedio)
-------	-----------------------------	----------------------	---	-----------------------------	---------------------------

Basal	0 (vehículo)	0 (vehículo)	165	1,21	180
Vehículo	0 (vehículo)	0,1	128	1,36	168
Compuesto (I) (10)	10	0,1	144	1,61	206

Ejemplo experimental 5: Efectos del compuesto (I) sobre los efectos analgésicos inducidos por fentanilo evaluados mediante el uso de prueba de formalina en ratas.

[0121] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, Japón. Se inyectó SC una solución de formalina al 2,5% en volumen en la pata trasera izquierda 30 minutos después de la administración del Compuesto (I), y se administró fentanilo (0,045 mg/kg) 15 minutos después de la administración del Compuesto (I). En la medición del umbral del dolor, se contó el número de conductas dolorosas (estremecimiento) en 1 min en 13 puntos de 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 41, 46, 51, 56 y 61 min después de la inyección de formalina. La fase I (dolor causado por el estímulo directo de formalina al sistema nervioso periférico) fue de 1 a 11 minutos después de la inyección de formalina, y la fase II (dolor relacionado con el aumento de la sensibilidad de las neuronas del asta posterior de la columna evocadas por el estímulo de fase I) fue de 16 A 61 minutos después de la inyección de formalina, se sumó el número de estremecimientos en cada fase.

[0122] El resultado se muestra en la Tabla 5. El fentanilo (0,045 mg/kg) mostró efectos analgésicos en el modelo de dolor con formalina, según lo evaluado mediante la reducción del número total de estremecimientos en ratas. En estas condiciones experimentales, el Compuesto (I) no contrarrestó el efecto analgésico del fentanilo en ratas.

Tabla 5

Grupo	Compuesto (I) (mg/kg)	Fentanilo (mg/kg)	Fase I (N.º de estremecimientos)	Fase II (N.º de estremecimientos)
Basal	0 (vehículo)	0 (vehículo)	21	75
Vehículo	0 (vehículo)	0,045	5	58
Compuesto (I)	3,0	0,045	5	52

(3)				
Compuesto (I) (10)	10	0,045	4	45

Ejemplo experimental 6: Efectos del compuesto (I) sobre los efectos analgésicos inducidos por fentanilo evaluados utilizando un modelo de dolor de incisión cutánea posoperatoria en ratas.

[0123] Se compraron ratas Sprague-Dawley macho, de 8 semanas de edad, en el río Charles, 5
Japón. Con anestesia con isoflurano, se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel de la cara plantar del pie derecho, comenzando a 0,5 cm desde el borde del talón y extendiéndose hacia los dedos. Se levantó el músculo plantar expuesto con unas pinzas y se realizó una incisión longitudinal. Después de devolver los músculos plantares a sus posiciones originales, las incisiones en la piel se cosieron en dos puntos con hilo de 10
aguja esterilizado (nylon, 5-0). Después de la sutura, se aplicó una pomada que contenía antibióticos en el sitio quirúrgico. El pie quirúrgico se desinfectó con yodo y alcohol para su desinfección y se utilizaron guantes e instrumentos quirúrgicos esterilizados. La medición del umbral de dolor (g) de la almohadilla de la pata trasera derecha se midió utilizando un estesiómetro plantar dinámico configurado de modo que la presión alcanzara 15
de 0 g a 50 g en 10 segundos. El umbral del dolor fue el valor promedio de 3 mediciones. Se administró fentanilo SC justo después de la incisión en la piel, y el Compuesto (I) se administró SC 15 minutos antes de la incisión en la piel.

[0124] El resultado se muestra en la Tabla 6. El fentanilo (0,03 mg/kg) mostró efectos analgésicos en el modelo de incisión cutánea posoperatoria, medido por el umbral de dolor (g) en 20
ratas. En estas condiciones experimentales, el Compuesto (I) no contrarrestó el efecto analgésico del fentanilo en ratas.

Tabla 6

Grupo	Compuesto (I) (mg/kg)	Fentanilo (mg/kg)	1 hora después de la incisión en la piel (g)
Basal	0 (vehículo)	0 (vehículo)	13,9
Vehículo	0 (vehículo)	0,03	26,1
Compuesto (I) (3)	3,0	0,03	28,5

Compuesto			
(I)	10	0,03	32,2
(10)			

[0125] Los resultados sugirieron que el Compuesto (I), agonista selectivo de OX2R, tiene potencial para promover el tiempo hasta la recuperación de la anestesia y suprimir los efectos adversos inducidos por los opioides sin afectar el dolor.

5 Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

[0126] 1) Compuesto (I) 30 mg

[0127] 2) celulosa cristalina 10 mg

[0128] 3) lactosa 19 mg

[0129] 4) Estearato de magnesio 1 mg

10 **[0130]** total 60 mg

[0131] 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de tableta)

[0132] 1) Compuesto (I) 30 g

[0133] 2) lactosa 50 g

15 **[0134]** 3) maicena 15 g

[0135] 4) carboximetilcelulosa cálcica 44 g

[0136] (5) Estearato de magnesio 1 g

[0137] 1000 comprimidos 140 g en total

[0138] Se amasa la cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) con agua, se seca al vacío y se tamiza.

20 El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se perfora mediante una máquina para formar tabletas. De esta forma se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg de Compuesto (I) por comprimido.

Ejemplo de formulación 3 (producción de formulación liofilizada para inyección)

25 **[0139]** El compuesto (I) (50 mg) se disuelve en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 ml) y se añade agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa a 100 ml. La solución se filtra en condiciones estériles y se llena 1 ml de la solución en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Aplicabilidad industrial

30 **[0140]** El Compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad agonista de orexina tipo 2 y es útil para la recuperación posoperatoria (la mejora del retraso en la conciencia después del mantenimiento de la anestesia y la mejora de la sedación y la depresión respiratoria debido a los opioides).