



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 056**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08787962 .3**  
96 Fecha de presentación : **16.04.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2150253**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal.**

30 Prioridad: **19.04.2007 FR 07 02851**

73 Titular/es: **SANOFI-AVENTIS**  
**174 avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.07.2011**

72 Inventor/es: **Delay-Goyet, Philippe;**  
**Ferzaz, Badia y**  
**Lolivier, Jocelyne**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.07.2011**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 056 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal.

5 La presente invención tiene por objeto la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de hidrato, de solvato, de base o de sal de adición a un ácido, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los traumatismos de la médula espinal.

10 La 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida o también denominada N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinio)-4-ciclopropilmetoxi-5-metoxipiridin-2-carboxamida, es conocida por entrar en la composición de medicamentos destinados al tratamiento de diferentes patologías, particularmente inflamaciones articulares, artritis, artritis reumatoide. Este compuesto, en forma de hemihidrato, se describe por ejemplo en el documento WO95/04045 (compuesto referenciado FR).

El documento GB-A-2 406 856 describe la utilización de compuestos de tipo piridin-CO-NH-piridina para el tratamientos de lesiones de la médula espinal.

15 El documento US 2007/021451 describe la utilización de derivados de piridina para tratar problemas neurológicos sobrevenidos después de una lesión de la médula espinal.

El artículo "The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery" (Nikulina Elena et al.; PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 08 JUN 2004 ESTADOS UNIDOS, vol. 101, no. 23, 8 junio 2004, páginas 8786-8790) describe la utilización de rolipram para las lesiones asociadas a la médula espinal.

20 Existe la necesidad de encontrar medicamentos que permitan tratar a los pacientes que padecen traumatismos de la médula espinal. Los estudios en animales han mostrado que una vía posible es la administración de compuestos que inhiban las fosfodiesterasas 4 (PDE 4), tales como por ejemplo el rolipram. Sin embargo, los estudios clínicos han mostrado que este compuesto, así como otros inhibidores de PDE 4, inducen efectos eméticos que no permiten su utilización en terapia.

25 Se ha encontrado ahora que la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida puede utilizarse en el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal, evitando los efectos eméticos a dosis terapéuticas aceptables.

30 Un primer objeto de la invención se refiere por tanto a la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los traumatismos de la médula espinal.

Según un modo de ejecución de la invención, la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida puede hacerse en forma de base o de sal de adición a un ácido.

35 Las sales utilizables en el marco de la invención pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, forman igualmente parte de la invención.

La utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida según la invención puede hacerse igualmente en forma de hidrato o de solvato. Por hidrato o solvato, se entiende la asociación o la combinación de una o varias moléculas de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida con una o varias moléculas de agua o de disolvente.

40 En el sentido de la presente invención, se entiende por traumatismo de la médula espinal, las patologías agudas o crónicas que tienen un origen externo y que destruyen los tractos y/o las neuronas espinales, y que sobrevienen por ejemplo por una caída, un choque, un aplastamiento o un accidente de tráfico.

45 Un segundo objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición utilizada según la invención comprende una dosis eficaz del principio activo.

Por ejemplo, las dosis diarias de principio activo utilizables según la invención son de 0,001 a 10 mg/día.

Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas. tales dosificaciones no salen del marco de la invención.

- 5 Los excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

La composición puede administrarse por vía oral, parenteral (que comprende intratecal), o rectal.

- 10 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, pueden utilizarse los principios activos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

- 15 Cuando se prepara una composición en forma de comprimido, se mezcla el principio activo con uno o varios excipientes farmacéuticos, tales como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, sílice, goma arábiga, manitol, celulosa microcristalina, hipromelosa o análogos.

Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa, con un derivado celulósico o con otras materias adaptadas para el recubrimiento. Los comprimidos pueden realizarse mediante diferentes técnicas, tales como compresión directa, granulación seca o húmeda o la fusión en caliente.

- 20 También puede obtenerse una composición farmacéutica en forma de cápsula mezclando el principio activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes compatibles desde un punto de vista farmacológico, por ejemplo, propilenglicol o butilenglicol.

- 25 Como ejemplo, una forma unitaria de administración de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de comprimido comprende los ingredientes siguientes :

|                                                                                          |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida | 1 mg   |
| Manitol                                                                                  | 224 mg |
| Croscarmelosa sódica                                                                     | 5 mg   |
| Almidón de maíz                                                                          | 15 mg  |
| Hidroxipropil-metilcelulosa                                                              | 2 mg   |
| Estearato de magnesio                                                                    | 3 mg   |

Los efectos de la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida utilizada según la invención se han evaluado en un modelo de traumatismo espinal en el ratón utilizando el ensayo de la barra (P. Barnéoud, NeuroReport 1997, 8, 2861-2865).

- 30 **EJEMPLO 1: Evaluación de la eficacia de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en el tratamiento de traumatismos de la médula espinal:**

El ensayo del balancín consiste en colocar el ratón en el extremo de una barra horizontal de 30 cm de longitud y 1,5 cm de anchura, sobreelevada 20 cm con relación al suelo. Se mide el tiempo necesario para que el ratón regrese al extremo opuesto del potro. El ensayo se para al cabo de 12 segundos. Si el animal se cae o no cumple la prueba, se anota el tiempo máximo.

- 35

Ratones hembra OF1 (Iffa Credo Lyon, Francia) de 12 a 14 g y de 34 semanas de edad se ponen en jaulas de experimentación (32 X 21 X 14 cm) provistas de alimento y agua a voluntad, a la temperatura controlada de 22±1°C.

Un experimento que utiliza el ensayo del balancín se dirige a evaluar la eficacia de la 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, en el tratamiento del traumatismo de la médula espinal.

Los ratones se someten a un aprendizaje previo que les permite familiarizarse con el ensayo de evaluación y les permite alcanzar un nivel de comportamiento óptimo e idéntico.

- 5 Los animales se dividen a continuación en tres grupos, después se induce un traumatismo de forma controlada en dos de los tres grupos de ratones antes del comienzo de la fase de ensayo.

Este traumatismo consiste en una lesión de la médula espinal localizada a nivel de la vértebra torácica Th8. La lesión se genera mediante 3 ciclos de congelación-descongelación sucesivos aplicando nitrógeno líquido.

Las consecuencias funcionales del traumatismo se miden a continuación los días 2, 7, 14 y 21, así como el día 28.

10 **Se han constituido los grupos siguientes:**

- El grupo 1 (sin traumatismo) está constituido por animales controlados que no se someten a ningún traumatismo.
- El grupo 2 (traumatismo solo) está constituido por animales traumatizados a los que se administra una dosis por día de vehículo (metilcelulosa (MC) (0,6 %) + tween-80 (0,5%) en agua).
- 15 • El grupo 3 (traumatismo + p.a. 0,01 mg/kg a +4 horas) recibe una disolución que contiene 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida (0,01 mg/kg) en el vehículo (MC (0,6 %) + tween-80 (0,5 %) en agua) por vía oral 4 horas después de la lesión, a continuación diariamente por vía oral durante 4 semanas después del traumatismo.

Los resultados obtenidos para cada grupo de ratones se relacionan en la tabla 1 :

20 Tabla 1: Resultados del ensayo de la barra de los grupos 1 a 3.

| Grupos         | Resultados (segundos) |                 |       |       |      |      |      |
|----------------|-----------------------|-----------------|-------|-------|------|------|------|
|                | D-4                   | D=0 Traumatismo | D+2   | D+7   | D+14 | D+21 | D+28 |
| 1              |                       |                 |       |       |      |      |      |
| (sin           | 3,95                  | NO              | 3,52  | 3,77  | 3,25 | 2,99 | 2,92 |
| traumatismo)   |                       |                 |       |       |      |      |      |
| 2              |                       |                 |       |       |      |      |      |
| (traumatismo   | 3,67                  | SI              | 12,11 | 10,60 | 9,58 | 8,33 | 8,11 |
| solo)          |                       |                 |       |       |      |      |      |
| 3              |                       |                 |       |       |      |      |      |
| (traumatismo   | 3,93                  | SI              | 10,71 | 8,67  | 6,35 | 6,17 | 5,18 |
| + p.a. a +4h). |                       |                 |       |       |      |      |      |

La tabla 1 muestra que los animales traumatizados a los que se ha administrado de forma curativa la 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida (grupo 3) regresan más rápidamente al extremo de la barra que los animales traumatizados a los que no se ha administrado este compuesto (grupo 2).

En el conjunto, estos experimentos muestran que los animales traumatizados a los que se ha administrado 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida presentan un mejor restablecimiento de las funciones motrices, que los animales traumatizados no tratados. Los resultados son similares cuando la invención se administra en tratamiento preventivo, es decir, previamente al traumatismo.

**5 Ejemplo comparativo 2: Evaluación de la eficacia de ((4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2 -ona) en el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal :**

Se ha realizado un experimento similar al del ejemplo 1 administrando a ratones OF1 (Charles River, Francia) de 12 a 14 g y de 34 semanas de edad ((4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2-ona), en el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal.

10 La ((4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2-ona), llamada igualmente (R)-(-)-Rolipram, se describe particularmente en el documento US 4.193.926.

Los ratones se han ensayado en el ensayo del balancín, según condiciones de operación idénticas a las descritas anteriormente.

Se han constituido los grupos siguientes:

- 15 • El grupo A (sin traumatismo) está constituido por animales controlados que no se someten a ningún traumatismo.
- El grupo B (traumatismo solo) está constituido por animales a los que se les administra una dosis por día de vehículo (PEG200 2%).
- 20 • El grupo C (traumatismo + p.a. 0,03 mg/kg a + 4 horas) recibe una disolución que contiene (R)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg) en el vehículo (PEG200 2%) por vía oral 4 horas y 6 horas después de la lesión, después diariamente por vía oral durante 4 semanas después del traumatismo.

Los resultados obtenidos para cada grupo de ratones se expresan en porcentaje (%) de déficit de las funciones motrices en los ratones traumatizados con relación a los ratones no traumatizados :

25 Para hacer esto, se mide la diferencia de tiempo realizado entre el grupo de ratones ensayados a los que se ha administrado el (R)-(-)-Rolipram (grupos C) y el grupo de ratones no traumatizados (grupo A), que se expresa en porcentaje con relación a la diferencia de tiempo realizado entre los ratones traumatizados a los que se ha administrado una dosis por día de vehículo (grupo B) y el tiempo realizado por los ratones no traumatizados (grupo A). Esta relación da por tanto el porcentaje de déficit de las funciones motrices de los ratones traumatizados con relación a los ratones no traumatizados.

30 Este cálculo del porcentaje de déficit de los ratones ensayados se realiza según la siguiente fórmula :

$$\text{\% de déficit del grupo ©} = \left[ \frac{\text{media del tiempo de recorrido del grupo C) - media del tiempo de recorrido del grupo A)}}{[(\text{media del tiempo de recorrido del grupo B}) - (\text{media del tiempo de recorrido del grupo A})]} \right]$$

con :

- 35 Grupo A : animales no traumatizados
- Grupo B : animales traumatizados tratados con el vehículo
- Grupo C : animales traumatizados tratados con (R)-(-)-Rolipram

40 cuanto más elevado es el porcentaje expresado, más importante es el déficit constatado de las funciones motrices. Así, un resultado de 100% (cien por cien) corresponde a un grupo de ratones traumatizados sobre los que no se constata ningún efecto terapéutico.

Un valor superior a 100% indica que el grupo de ratones evaluados ha realizado, en valor medio, el recorrido en un tiempo superior al realizado, en valor medio, por el grupo de ratones traumatizados tratados con vehículo.

Los resultados obtenidos para cada grupo de ratones se relacionan en la tabla 2 :

Tabla 2 : Resultados del ensayo de la barra de los grupos A a C :

| Grupos                                                       | Tiempo de recorrido (% de déficit de las funciones motrices) |     |     |      |      |      |             |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|-----|------|------|------|-------------|
|                                                              | D=0<br>Traumatismo                                           | D+2 | D+7 | D+14 | D+21 | D+28 | Valor medio |
| A:<br>(sin traumatismo)                                      | NO                                                           | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0           |
| B:<br>(traumatismo solo)                                     | SI                                                           | 100 | 100 | 100  | 100  | 100  | 100         |
| C:<br>(traumatismo + (R)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg po a +4h)) | SI                                                           | 110 | 67  | 48   | 122  | 108  | 91          |

Estos experimentos muestran que los animales traumatizados tratados con (R)-(-)-Rolipram, incluso a dosis suministradas 3 veces más importantes que las dosis administradas de 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, presentan un déficit de las funciones motrices que es superior al de los animales tratados con 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida.

A título comparativo, los valores obtenidos para los ratones traumatizados a los que se ha administrado la 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida (grupo 3 de la tabla 1) se relacionan en la tabla 3 en forma de porcentaje de déficit de las funciones motrices :

Tabla 3 : Comparación de los resultados obtenidos por los grupos de ratones 3 y C.

| Grupos                                                                 | Tiempo de recorrido (% de déficit) |     |     |      |      |      |             |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----|-----|------|------|------|-------------|
|                                                                        | D=0<br>Traumatismo                 | D+2 | D+7 | D+14 | D+21 | D+28 | Valor medio |
| C:<br>(traumatismo + (R)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg po a +4h))           | SI                                 | 110 | 67  | 48   | 122  | 108  | 91          |
| 3:<br>(traumatismo + compuestos de la invención (0,01 mg/kg po a +4h)) | SI                                 | 84  | 72  | 49   | 60   | 44   | 62          |

Grupo C : animales traumatizados tratados con (R)-(-)-Rolipram

Grupo 3 : animales traumatizados tratados con 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida.

Los animales tratados con 4-ciclopropilmetoxi-*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida presentan un nivel de déficit de las funciones motrices que es inferior al de los animales tratados con (R)-(-)-Rolipram.

**EJEMPLO 3: Evaluación de los efectos eméticos de la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida.**

El poder emético de la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida se ha evaluado en el hurón. Se han utilizado dos grupos de hurones, recibiendo el primero el vehículo (PEG200) y el segundo la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en disolución en el vehículo (PEG 200), por cebado oral, a las dosis de 0,05 mg/kg y de 0,1 mg/kg. Los animales se han observado de forma continua durante las 2 horas siguientes a la administración, a continuación una vez por hora hasta 6 horas después de la administración. Se han anotado los signos cíclicos (en particular mareos y vómitos).

Administrado a 0,1 mg/kg, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida no induce ningún mareo ni vómito en los 5 hurones tratados.

Estos resultados muestran que la administración a una dosis terapéutica de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para tratar los traumatismos de la médula espinal entraña efecto emético.

**EJEMPLO COMPARATIVO 4: Evaluación de los efectos eméticos de la (R)-(-)-rolipram ( ((4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2-ona) )**

Se ha evaluado en el hurón el poder emético del (R)-(-)-rolipram. Se han utilizado dos grupos de hurones, recibiendo el primero el vehículo (PEG200) y el segundo el (R)-(-)-rolipram en disolución en el vehículo (PEG 200), por cebado oral, a las dosis de 0,05 mg/kg y de 0,1 mg/kg. Los animales se han observado de forma continua durante las 2 horas siguientes a la administración, a continuación una vez por hora hasta 6 horas después de la administración. Se han anotado los signos clínicos.

Administrado a 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg, el (R)-(-)-rolipram induce vómitos en los hurones tratados.

Los resultados de los ejemplos 3 y 4 muestran que la administración de una dosis terapéutica de (R)-(-)-Rolipram entraña efectos eméticos.

Así, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida es útil en la preparación de un medicamento para el tratamiento de traumatismos del sistema nervioso, particularmente los traumatismos de médula, como por ejemplo los traumatismos que sobrevienen por una caída, un choque o un accidente de tráfico o los traumatismos cerebrales, evitando eventuales efectos eméticos.

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de hidrato, de solvato, de base o de sal de adición a un ácido, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la médula espinal.
- 5 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida está en forma de base.