

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 023**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08787960 .7**
96 Fecha de presentación: **16.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2146713**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54 Título: **UTILIZACIÓN DE 4-CICLOPROPILMETOXI-N-(3,5-DICLORO-1-OXIDO-PIRIDIN-4-IL)-5-(METOXI)PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRAUMATISMOS CRANEALES.**

30 Prioridad:
19.04.2007 FR 0702852

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
SANOFI
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FR

72 Inventor/es:
DELAY-GOYET, Philippe y
PERRON, Corinne

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 376 023 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 craneales

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 cerebrales.

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).

15 Existe la necesidad de encontrar medicamentos que permitan tratar a los pacientes que padecen traumatismos cerebrales. 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.

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 cerebrales, evitando los efectos eméticos a dosis terapéuticas aceptables.

20 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 cerebrales.

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.

25 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.

30 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.

En el sentido de la presente invención, se entiende por traumatismos cerebrales los traumatismos de origen externo como por ejemplo los traumatismos craneales, debidos particularmente a un golpe, un accidente de tráfico, una caída o un aplastamiento.

35 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.

40 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.

45 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 o rectal.

50 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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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 craneal.

- 20 **Experimento 1 : Efecto de un tratamiento crónico del compuesto de la invención en el ensayo de CFR (Respuesta Condicionada a la Congelación, del inglés « Conditioned Freezing Response ») después de un tratamiento craneal parietal.**

- 25 Después de anestesia general, los ratones (Sprague-Dawley, machos, 150-200g, Charles River) se colocan en contención estereotáxica. Se efectúa una craneotomía a nivel del córtex parietal (AP: 3,5 mm; LAT: 7 mm y 3,5 mm por debajo del techo craneal). Un catéter unido a una bomba HPLC se coloca en contacto de la duramadre y se ejerce una presión de 0,073 Kpsi.

Los animales se tratan por vía intravenosa 4h después de la cirugía (día 0) por administración de una disolución de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en el vehículo (PEG200 / suero fisiológico (NaCl 0,9%)), a la dosis de 0,05 mg/kg.

- 30 A partir del día 1 y hasta el día 21 posterior a la cirugía los animales se tratan con una disolución que contiene 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en el vehículo (metilcelulosa (MC) (0,6%) + tween-80 (0,5%) en agua) por vía per os, 2 veces por día, a la dosis total diaria de 0,1 mg/kg.

El déficit en el CFR se ha medido los días 23 y 24 después de la cirugía.

El día 23 el animal se coloca en una caja donde recibe un choque eléctrico de 0,6 mA durante 1,5 s.

El día 24 el animal se coloca de nuevo en la misma caja y la duración de la inmovilidad se mide durante 3 minutos.

- 35 Una lesión inducida por un traumatismo del córtex parietal reduce significativamente el tiempo de inmovilidad.

El tratamiento con 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida a la dosis de 0,1 mg/kg/día inhibe al 100% el déficit inducido por un traumatismo craneal ($p < 0,001$ en comparación con los animales traumatizados que reciben el vehículo).

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

5 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. 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).

10 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 cerebrales, no entraña efecto emético.

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

15 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 la (4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2-ona 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.

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

Los resultados del ejemplo 3 muestran que la administración de una dosis terapéutica de (R)-(-)-Rolipram entraña efectos eméticos.

25 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 cerebrales, como por ejemplo los traumatismos que sobrevienen por una caída, un choque o un accidente de tráfico, evitando eventuales efectos eméticos a dosis terapéuticas aceptables.

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 los traumatismos cerebrales.
- 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.