

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 510**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05750546 .3**
96 Fecha de presentación: **17.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1753414**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Nuevo uso de compuestos peptídicos para tratar discinesia**

30 Prioridad:
18.05.2004 US 571932 P
18.05.2004 EP 04011833

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.05.2012

73 Titular/es:
UCB PHARMA GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE

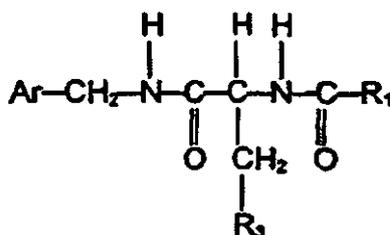
72 Inventor/es:
STÖHR, Thomas

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 510 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).

SNC. Estos compuestos son N-bencil-2-amino-3-metoxi-propionamidas que tienen la Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

en la que

- 5 Ar es arilo, que está no sustituido o está sustituido con halo; R₃ es alcoxi inferior; y R₁ es metilo.

Sin embargo, ninguna de estas patentes describe el uso de estos compuestos como agentes antidiscinésicos específicos.

- 10 El documento WO 02/074297 se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (IIa) en la que Ar es fenilo que puede estar sustituido con al menos un halo, R₃ es alcoxi inferior que contiene 1-3 átomos de carbono y R₁ es metilo, para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de alodinia relacionada con dolor neuropático periférico.

- 15 El documento WO 02/074784 se refiere al uso de un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o/y Fórmula (IIa) que muestra propiedades anti-nocirreceptivas para tratar diferentes tipos y síntomas de dolor agudo y crónico, especialmente dolor inflamatorio no neuropático, por ejemplo dolor artrítico reumatoide o/y dolor osteoartrítico inflamatorio secundario.

- 20 Las discinesias son un grupo de trastornos que implican a menudo los ganglios basales en los que se producen movimientos superfluos, indeseados. Los defectos en los ganglios basales pueden dar como resultado movimientos enérgicos, espasmódicos, inútiles que se asemejan a fragmentos de movimientos voluntarios. Las discinesias pueden incluir cualquier combinación de movimientos involuntarios, rápidos, espasmódicos aleatoriamente irregulares (corea); movimientos de contorsión, relativamente lentos, que parece que se entremezclan (atetosis); tono muscular incrementado, con movimientos repetitivos, torsionales, con pautas repetidas, y postura deformada (distonía); y movimientos de lanzamiento violento e involuntario de un brazo, una pierna, o ambos (balismo).

- 25 Las discinesias primarias se producen en un número de enfermedades diferentes. La corea de Sydenham es una enfermedad asociada habitualmente con un trastorno tóxico o infeccioso que provoca aparentemente disfunción temporal del cuerpo estriado, y afecta habitualmente a niños. La corea de Huntington es un trastorno hereditario dominante que comienza a la mitad de la vida y provoca deterioro mental y degeneración progresiva del cuerpo estriado en individuos afectados. La parálisis cerebral es un término general que se refiere a defectos en funciones motoras o coordinación que resultan de varios tipos de daño cerebral, que puede estar provocado por un desarrollo cerebral anormal o lesión relacionada con el nacimiento. Algunos síntomas de parálisis cerebral, tales como atetosis, están relacionados con la disfunción de los ganglios basales.

- 35 Las discinesias secundarias se observan en diversas enfermedades, ya sea como un síntoma secundario (lesión de cabeza, esclerosis múltiple) o como una consecuencia de tratamientos farmacéuticos. La enfermedad de Parkinson (PD), caracterizada por rigidez muscular, pérdida de expresión facial, temblor, un modo de andar lento con arrastre de los pies, y una falta general de movimiento, está provocada por una disfunción en la sustancia negra. La mayor rigidez muscular en enfermedad de Parkinson resulta de inhibiciones defectuosas de algunos de los ganglios basales por la sustancia negra. En esta enfermedad, falta dopamina, una sustancia neurotransmisora inhibitoria. La enfermedad de Parkinson se puede tratar con levodopa (L-dopa), un precursor de la dopamina. L-DOPA induce discinesias indeseadas, excesivas y anormales. Eventualmente, más del 50% de los pacientes con PD en un tratamiento de L-DOPA a largo plazo se verán afectados con un movimiento excesivo, no controlado. Los tipos más comunes de discinesias son corea y distonía, y a menudo se mezclan.

- 45 La discinesia tardía es un síndrome neurológico provocado por el uso a largo plazo de fármacos neurolépticos. Los fármacos neurolépticos son prescritos generalmente para trastornos psiquiátricos, así como para algunos trastornos gastrointestinales y neurológicos. La discinesia tardía se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios, sin objetivo. Las características del trastorno pueden incluir contracción de la cara haciendo muecas, protrusión de la lengua, chasquear los labios, arrugamiento y fruncimiento, y parpadeo rápido de los ojos. También se pueden producir movimientos rápidos de los brazos, las piernas, y el tronco. Pueden aparecer movimientos alterados de los

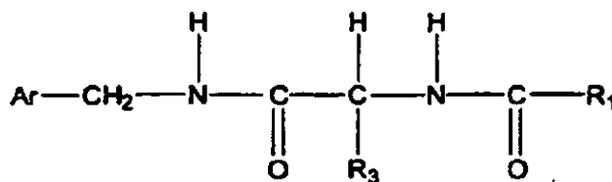
dedos como si el paciente estuviese tocando una guitarra o un piano invisible.

Los mecanismos de las discinesias están mal comprendidos. Los tratamientos actuales usan una variedad de enfoques farmacológicos, quirúrgicos, físicos y psicológicos. Sin embargo, las pruebas para muchos de los tratamientos todavía están limitadas.

- 5 No se ha dado a conocer el uso de compuestos de Fórmula (IIb) para el tratamiento de discinesias. De este modo, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos de Fórmula (IIb) para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesias primarias tales como corea de Huntington o parálisis cerebral o/y discinesias secundarias tales como discinesia tardía o inducida por L-DOPA. Las formas de discinesia a tratar con los compuestos de la invención incluyen corea, atetosis, distonía, balismo, o sus combinaciones.

10 Sorprendentemente, la aplicación de compuestos de Fórmula (IIb), particularmente (R)-2-acetamida-N-bencil-3-metoxipropionamida (SPM 927), mostró una eficacia significativa a la hora de reducir discinesia tardía en ratones. De este modo, los compuestos son útiles como medicamento para tratar discinesias.

El compuesto según la presente invención tiene la Fórmula general (IIb)



Fórmula (IIb)

en la que

- 20 Ar es fenilo, que está no sustituido o sustituido con al menos un halo; R₃ es -CH₂-Q, en el que Q es alcoxi inferior que contiene 1-3 átomos de carbono; y R₁ es alquilo inferior, que contiene 1-3 átomos de carbono, especialmente metilo.

- 25 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Fórmula (IIb) útil para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesias, por ejemplo discinesias primarias o discinesias asociadas con diferentes tipos de trastornos, por ejemplo trastornos tóxicos, infecciosos, hereditarios y/o neurológicos, y/o con tratamiento farmacéutico. Más particularmente, los compuestos son útiles para la prevención, alivio o/y tratamiento de corea de Sydenham, corea de Huntington, parálisis cerebral, síntomas secundarios de lesión de cabeza o esclerosis múltiple, o discinesias asociadas con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo con L-DOPA, o con el tratamiento de trastornos psiquiátricos con fármacos neurolépticos.

- 30 Los grupos "alquilo inferior", cuando se usan solos o en combinación con otros grupos, son alquilo inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificados. Estos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, e isopropilo.

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, y similar.

El R₁ preferido es metilo.

El R₁ más preferido es CH₃. El R₃ más preferido es CH₂-Q, en el que Q es metoxi.

El halo más preferido es fluoro.

- 35 Los compuestos más preferidos incluyen:

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida;

O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencil-amida;

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencil-amida.

- 40 Los compuestos utilizados en la presente invención pueden contener uno o más carbonos asimétricos, y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. La configuración alrededor de cada carbono asimétrico puede ser la forma D o L. Es bien conocido en la técnica que la configuración alrededor de un átomo de carbono quiral también se puede describir como R o S en el sistema de nomenclatura de Cahn-Prelog-Ingold. Todas las diversas

configuraciones alrededor de cada carbono asimétrico, incluyendo los diversos enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o ambos, están contemplados por la presente invención.

5 Los compuestos de la presente invención están dirigidos a todos los isómeros ópticos, es decir, los compuestos de la presente invención son el estereoisómero L o el estereoisómero D (en el átomo de carbono al que están unidos R₂ y R₃). Estos estereoisómeros se pueden encontrar en mezclas del estereoisómero L y D, por ejemplo mezclas racémicas. Se prefiere el estereoisómero D.

10 Dependiendo de los sustituyentes, los presentes compuestos pueden formar igualmente sales de adición. Se contempla que todas estas formas están dentro del alcance de esta invención, incluyendo mezclas de las formas estereoisómeras.

En las patentes U.S. n^{os} 5.378.729 y 5.773.475, cuyos contenidos de ambas se incorporan como referencia, se describe la fabricación de los compuestos utilizados.

15 Los compuestos utilizados en la presente invención son útiles como tales según se representan en la Fórmula (IIb), o se pueden emplear en forma de sales a la vista de su naturaleza básica por la presencia del grupo amino libre. De este modo, los compuestos de Fórmula (IIb) forman sales con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos, incluyendo ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales con ácidos terapéuticamente aceptables son por supuesto útiles en la preparación de una formulación en la que la solubilidad potenciada en agua es lo más ventajoso.

20 Estas sales farmacéuticamente aceptables también tienen eficacia terapéutica. Estas sales incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, cítrico, maleico, benzoico, perclórico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico (por ejemplo, ácidos p-toluenosulfónicos, bencenosulfónico), fosfórico, malónico, y similares.

25 La presente invención se refiere además a un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de una enfermedad o estado, como se describe anteriormente, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula (IIb).

Se prefiere que el compuesto utilizado en la presente invención se use en cantidades terapéuticamente efectivas.

30 El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada, y variará con la forma de administración y el compuesto particular escogido, y además variará con el paciente bajo tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad tratada. Generalmente se deseará iniciar el tratamiento con dosis pequeñas, sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto, e incrementar la dosificación por incrementos pequeños hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando la composición se administra oralmente, se necesitarán mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad más pequeña dada parenteralmente. Los compuestos son útiles de la misma manera que los agentes
35 terapéuticos comparables, y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que el que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

40 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se administran en cantidades que oscilan desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente en cantidades que oscilan desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este régimen de dosificación se puede ajustar por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los pacientes que lo necesiten se pueden tratar con dosis del compuesto de la presente invención de al menos 50 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día, más preferiblemente de al menos 300 mg/día, y lo más preferible de al menos 400 mg/día. Por ejemplo, un paciente que lo necesite se puede tratar con dosis de como máximo 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, y lo más preferible un máximo de 600 mg/día. En algunos casos,
45 sin embargo, pueden ser necesarias dosis más altas o más bajas.

En otra realización preferida, las dosis diarias se incrementan hasta que se alcanza una dosis diaria predeterminada, que se mantiene durante el tratamiento posterior.

50 En todavía otra realización preferida, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas, o la dosis se puede reducir proporcionalmente según se requiera por las exigencias de la situación terapéutica. Por ejemplo, se pueden administrar tres dosis por día, preferiblemente dos dosis por día. Es más preferido administrar una única dosis por día.

En todavía otra realización preferida, se puede administrar una cantidad de los compuestos de la presente invención que dé como resultado una concentración plasmática de 0,1 a 15 µg/ml (punto más bajo) y 5 a 18,5 µg/ml (pico),

calculada como una media con respecto a una pluralidad de sujetos tratados.

Los compuestos de Fórmula (IIb) se pueden administrar de manera conveniente, tal como mediante las vías oral, intravenosa (cuando sean solubles en agua), intramuscular, intratecal o subcutánea. Se prefiere la administración oral o/e i.v.

5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar para el régimen de tratamiento como se describe anteriormente, en particular para el tratamiento con dosis como se describe anteriormente, para efectuar concentraciones plasmáticas como se describen anteriormente, durante periodos de administración o/y vías de administración como se especifican en las realizaciones de la presente invención como se describen anteriormente.

10 En otra realización preferida, el método de la presente invención como se describe anteriormente para el tratamiento de un mamífero que incluye un ser humano que lo necesite comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación con la administración de un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesias o con un agente activo para la prevención, alivio o/y tratamiento de un trastorno con el que está asociada la aparición de discinesias, por ejemplo L-dopa o un fármaco neuroléptico. El compuesto de la presente invención y el agente o agentes activos adicionales se pueden administrar juntos, es decir, en forma de una única dosis, o se pueden administrar separadamente, es decir, en forma de dosis separadas. De este modo, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto de la presente invención como se define anteriormente y puede comprender además uno o varios agentes activos como se indica anteriormente. La composición farmacéutica puede comprender una forma de dosis única, o puede comprender una forma de dosis separadas que comprende una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención como se define anteriormente, y una segunda y opcionalmente una composición adicional que comprende el agente activo adicional.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la preparación de una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

25 Los compuestos de Fórmula (IIb) se pueden administrar oralmente, por ejemplo con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de corteza dura o blanda, o se pueden pensar en comprimidos, o se pueden incorporar directamente en el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo de Fórmula (IIb) se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 1% de compuesto activo de Fórmula (IIb). El porcentaje de las composiciones y preparaciones se puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre alrededor de 5 y alrededor de 80% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo de Fórmula (IIb) en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención contienen entre alrededor de 10 mg y 6 g de compuesto activo de Fórmula (IIb).

35 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente saborizante, tal como menta piperita, aceite de gaulteria, o sabor de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido.

40 Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos, o modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar, o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante, y un saborizante tal como sabor de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida. Por ejemplo, se contemplan formas de dosificación de liberación sostenida, en las que el ingrediente activo está unido a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, se puede revestir con un revestimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.

45 El compuesto activo también se puede administrar parenteral o intraperitonealmente. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y sus mezclas, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

55 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en

que exista una capacidad fácil para ser inyectada. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debe de conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similar), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partículas en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones estériles inyectables, los métodos de preparación preferidos son el secado a vacío, la técnica de liofilización, más cualquier ingrediente adicional deseado procedente de su disolución filtrada previamente en condiciones estériles.

Tal como se usa aquí, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias farmacéuticas activas, como son bien conocidos en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos a tratar, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las características específicas para las nuevas formas de dosificación unitaria de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características singulares del material activo y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la preparación de composiciones, tales como el material activo para el tratamiento de la enfermedad en individuos vivos que sufran una enfermedad en la cual está deteriorada la salud corporal como se describe en detalle en esta memoria.

El ingrediente activo principal se incorpora en composiciones para la administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, en forma de dosis unitaria como se describe anteriormente en esta memoria. Una forma de dosis unitaria puede contener, por ejemplo, el compuesto activo principal en cantidades que oscilan desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo está presente por lo general entre alrededor de 1 y alrededor de 750 mg/ml de vehículo. En el caso de las composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosis se determinan con referencia a la dosis y manera de administración usuales de dichos ingredientes.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferiblemente mamíferos, tales como, por ejemplo, gatos, perros, caballos, vacas, cerdos, ratones, ratas y primates, incluyendo seres humanos. El paciente preferido es un ser humano.

El término "tratar" hace referencia al alivio del dolor asociado con una enfermedad o afección, al alivio de la enfermedad o afección del paciente.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente que sufre del tipo de discinesia mencionado anteriormente, en una cantidad antidiscinésica eficaz. Estas cantidades son equivalentes a las cantidades terapéuticamente eficaces descritas aquí anteriormente.

El siguiente ejemplo muestra las propiedades de SPM 927 para reducir los movimientos de masticación indeseados en discinesia tardía inducida por reserpina.

La sustancia fue SPM 927, que es el sinónimo para Harkoserida. La nomenclatura química estándar es (R)-2-acetamida-N-bencil-3-metoxi-propionamida. La denominación común internacional de SPM 927 es lacosamida.

Ejemplo

Los efectos de SPM 297 sobre discinesia tardía inducida por reserpina en ratones

Objetivos

5 El objetivo del presente estudio es demostrar que SPM 927 reduce las discinesias, según se determina en un modelo de animal para discinesia tardía inducida por la administración repetida de reserpina (1) en ratones.

Materiales y métodos

10 Se usaron ratones macho CD1 (Charles River Laboratories, Francia), de alrededor de 3 meses. Durante el período de aclimatación, los animales se enjaularon en un número de 5 por jaula, en jaulas de Makrolon tipo III, en la habitación de los animales (temperatura: $20 \pm 2^\circ\text{C}$, humedad: 45% mínimo, cambios de aire: >12 por hora, ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h [a 7:00 A.M.]). A los animales se les dejó un período mínimo de 5 días antes del experimento para que se aclimatasen.

15 Los animales recibieron comida certificada (RM1 [E] SQC, Trouw Nutrition France, Vigny, Francia, ref. 811002) y agua (agua del grifo en botella de agua) a voluntad. El agua se analizó una vez al mes en busca de contaminantes químicos, y al menos cada tres meses en busca de contaminantes bacterianos. Los animales se colocaron en camas de serrín certificadas en sus jaulas (Goldchips Litalabo, ref. 891021, Trouw Nutrition France, Vigny, Francia).

Se disolvió reserpina (Sigma) en ácido acético glacial, se diluyó en agua y se administró s.c. a 1 mg/kg. Se administraron 2 inyecciones, dadas separadas en 48 h. SPM 927 se estudió a 3 dosis (3, 10 y 30 mg/kg; i.p.), dadas como una única inyección. Se administró clonazepam a 1 mg/kg, i.p. (3).

20 La reserpina se administró dos veces (Día 1 y Día 3), y SPM 927 se administró 24 h después de la última inyección de reserpina (Día 4). La evaluación del comportamiento se llevó a cabo 1 hora después de la inyección del fármaco (durante 10 min.). Para la evaluación del comportamiento, los animales se colocaron en una jaula de plexiglass y, después de un período de 5 minutos de habituación, se contaron los movimientos de masticación vacíos (VCM) durante 10 min. Los VCM que se producen durante un período de acicaladura no se tomaron en cuenta.

25 Los resultados se expresan como medias \pm S.E.M. de diez valores individuales. Los análisis estadísticos se realizaron con ANOVA (una vía) y la prueba de la t de Dunnett. La significancia se consideró como $p < 0,05$.

El experimento incluye los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Control (n = 10)
- Grupo 2: Vehículo (n = 10)
- Grupo 3: Compuesto de referencia (Clonazepam) (n = 10)
- 30 Grupo 4: SPM 927 (3 mg/kg) (n = 10)
- Grupo 5: SPM 927 (10 mg/kg) (n = 10)
- Grupo 6: SPM 927 (30 mg/kg) (n = 10)

Resultados

Se encontró que SPM 927 atenúa los movimientos de masticación vacíos inducidos por reserpina.

35 Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Los resultados muestran que los tratamientos repetidos con reserpina indujeron un aumento en el número de movimientos de masticación vacíos en el grupo tratado con vehículo cuando se compara con el grupo tratado con control ($p < 0,001$ frente a animales del control).

40 SPM 927, administrado a 10 y 30 mg/kg, redujo el número de movimientos de masticación vacíos. Este efecto fue estadísticamente significativo a la dosis más elevada ensayada ($p < 0,05$ frente al grupo de vehículo). A la dosis más baja de 3 mg/kg, SPM 927 tuvo poco efecto o ninguno sobre la discinesia inducida por reserpina.

Tabla 1. Efectos de SPM 927 sobre el número de movimientos de masticación vacíos 1 hora después de la administración

Tratamiento	Frecuencia de VCM por 10 min.		
	Media	±	S.E.M.
Control (vehículo para reserpina + vehículo)	1,4	±	0,8***
Reserpina, 1 mg/kg + vehículo, 10 ml/kg	41,4	±	6,4
Reserpina, 1 mg/kg + SPM 927, 3 mg/kg	48,6	±	10,6
Reserpina, 1 mg/kg + SPM 927, 10 mg/kg	26,6	±	5,7
Reserpina, 1 mg/kg + SPM 927, 30 mg/kg	23,9	±	7,9*

Los valores son las medias ± S.E.M. de 10 valores. Los datos se analizaron en busca de la significancia estadística mediante la prueba de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba de la U de Mann-Whitney

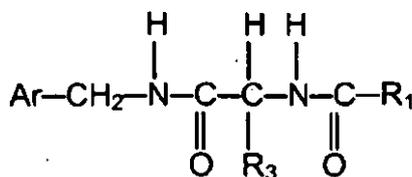
*: $p < 0,05$, ***: $p < 0,001$ frente al grupo de vehículo (reserpina + vehículo)

Conclusión

- Estos resultados demuestran que SPM 927 y compuestos relacionados son útiles para el tratamiento de discinesias, incluyendo discinesias primarias (corea de Huntington o Sydenham), discinesias secundarias, como se observan en pacientes con lesión de cabeza o esclerosis múltiple, y discinesias inducidas por tratamiento con fármacos, por ejemplo discinesia inducida por L-DOPA o por fármacos neurolépticos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que tiene la Fórmula (IIb)



Fórmula (IIb)

5 en la que

Ar es fenilo, que está no sustituido o sustituido con al menos un grupo halo,

R₃ es -CH₂-Q, en el que Q es alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, y R₁ es alquilo inferior que contiene 1-3 átomos de carbono, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesia.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que R₁ es metilo.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo que está no sustituido o sustituido con fluoro.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₃ es -CH₂-Q, en el que Q es metoxi.

5. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (IIb) es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida, O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencilamida, u O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencilamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para tratar discinesias primarias o/y secundarias.

20 8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la discinesia está asociada con trastornos tóxicos, infecciosos, hereditarios y/o psiquiátricos, y/o con tratamiento con fármacos.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la discinesia es discinesia tardía.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la discinesia es o está asociada con corea de Sydenham, corea de Huntington, parálisis cerebral, lesión de cabeza, esclerosis múltiple, o con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

25 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la discinesia es corea, atetosis, distonía, balismo, o sus combinaciones.

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para tratamiento con dosis del compuesto de al menos 50 mg/día, preferiblemente al menos 200 mg/día, y como máximo de 1 g/día, y preferiblemente como máximo de 600 mg/día.

30 13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para el tratamiento en dos dosis por día, o en una única dosis por día.

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para administración oral.

35 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica comprende además un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesia, y/o un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de un trastorno con el que está asociada la discinesia.

40 16. Uso según la reivindicación 15, en el que la composición farmacéutica comprende una forma de dosis unitaria, o comprende una forma de dosis separadas que comprende una primera composición que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y una segunda y opcionalmente una composición adicional que comprende el agente o agentes activos adicionales.

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se prepara para administración en seres humanos.
18. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento para el tratamiento de discinesia.
- 5 19. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que la discinesia es una discinesia como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11.
20. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
 - (b) un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de discinesia, o/y
- 10 (c) un agente activo adicional para la prevención, alivio o/y tratamiento de un trastorno con el que está asociada la discinesia.
- 15 21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que es una forma de dosis unitaria o comprende una forma de dosis separadas que comprende una primera composición que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y una segunda o/y tercera composición que comprende los agentes activos adicionales (b) o/y (c).