

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 384**

51 Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08731362 .3**

96 Fecha de presentación: **04.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131837**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Un derivado de amidas de ácidos 3-heteroaril-3-hidroxi-2-aminopropiónicos específico para su uso en el tratamiento de ciertos trastornos cognitivos**

30 Prioridad:
06.03.2007 US 893196 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
**ALLERGAN, INC.
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:
DONELLO, John, E.;
SCHWEIGHOFFER, Fabien, J. y
LUHRS, Lauren, M.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 384 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

Un derivado de amidas de ácidos 3-heteroaril-3-hidroxi-2-aminopropiónicos específico para su uso en el tratamiento de ciertos trastornos cognitivos

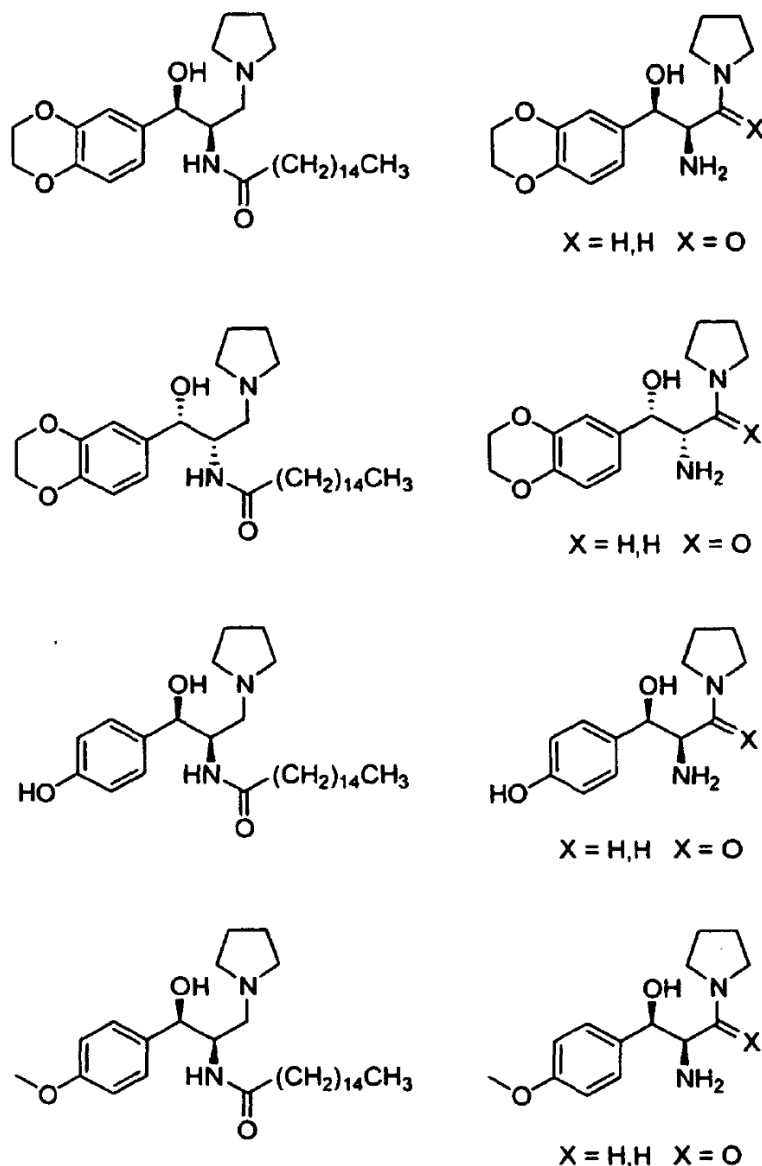
Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de amidas de ácidos 3-heteroaril-3-hidroxi-2-aminopropiónicos específico para su uso en el tratamiento de ciertos trastornos cognitivos.

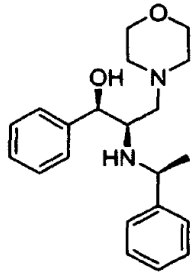
En la bibliografía de patentes y científica se conocen varios compuestos que se incluyen en una o más definiciones generales como “derivados de amidas de ácidos 3-aril-3-hidroxi-2-aminopropiónicos, de amidas de ácidos 3-heteroaril-3-hidroxi-2-aminopropiónicos, de 1-aril-1-hidroxi-2,3-diaminopropilaminas, y de 1-heteroaril-1-hidroxi-2,3-diaminopropilaminas”. Por ejemplo, las publicaciones de solicitudes de patentes de EEUU nº 2003/10153768 y 2003/0050299 divulgan varios ejemplos de los compuestos conocidos mencionados anteriormente.

10

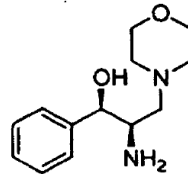
A continuación se muestran ejemplos ilustrativos específicos de compuestos de estas referencias:



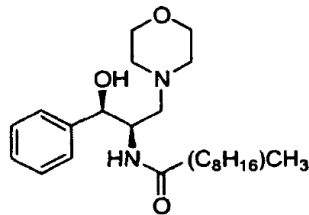
La publicación de Shin *et al.*, *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 3293-3301, divulga los siguientes compuestos:



(1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



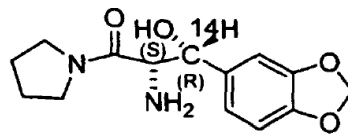
(1*R*,2*R*)-2-amino-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



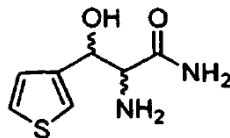
D-*treo*-PDMP

Las patentes de EEUU nº 5.945.442; 5.952.370; 6.030.995 y 6.051.598, que están relacionadas entre sí por estar basadas en la misma divulgación o en divulgaciones relacionadas, describen compuestos que son estructuralmente similares a los compuestos conocidos mostrados anteriormente.

5 Una publicación en Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (1996), 38(3), 285-297 divulga el compuesto de fórmula

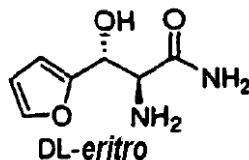


La solicitud PCT publicada WO 01/38228 divulga



en conexión con un procedimiento cromatográfico.

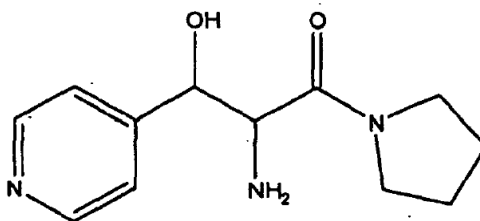
Kastron *et al.*, en Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-477, divulgan el siguiente compuesto:



DL-eritro

10 **Sumario de la invención**

La presente invención se dirige al compuesto:



o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo seleccionado del grupo que consiste en una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia, y un trastorno del aprendizaje.

Descripción detallada de la invención

5 Los compuestos de la invención contienen dos carbonos asimétricos adyacentes entre sí y, por tanto, pueden existir en forma *eritro* y *treo*, teniendo cada una de estas dos formas enantiómeros dextrorrotatorios (*D*) y levorrotatorios (*L*). Aunque la forma *treo* se prefiere en general según la presente invención, a menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la invención incluye todos los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas diastereoméricas o racémicas. A la vista de la anterior, debe entenderse claramente que la denominación
10 "DL" o "(+/-)" o "(±)" en esta solicitud incluye el enantiómero dextrorrotatorio puro, el enantiómero levorrotatorio puro, y todas las mezclas racémicas, incluyendo las mezclas en las que los dos enantiómeros están presentes en proporciones iguales o desiguales. Además, para simplificar muchas fórmulas estructurales, sólo se muestra uno de los enantiómeros, pero cuando aparece la denominación "DL" o "(+/-)" o "(±)" también incluye la forma enantiomérica (imagen especular) de la estructura que se está mostrando en la fórmula y todas las mezclas racémicas.

15 En el caso de algunos compuestos, un enantiómero de los enantiómeros *treo*, y en algunos casos *eritro*, es significativamente más activo que el otro enantiómero de la misma pareja.

Las sales de la invención se forman con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la invención se utilizan para tratar a un paciente que padece uno o más tipos de trastornos cognitivos seleccionados de una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia, y un trastorno del aprendizaje.

"Tratar", tal como se emplea en la presente, significar atender desde un punto de vista médico. Por ejemplo, incluye administrar un compuesto de la invención para evitar la aparición de un trastorno cognitivo, para aliviar su gravedad, y para prevenir su reaparición.

25 En algunos casos, la causa de un trastorno cognitivo puede desconocerse o ser incierta. En otros casos, el trastorno cognitivo puede estar asociado con otros trastornos (es decir, está provocado o aparece en presencia de ellos) caracterizados por daños o pérdida de neuronas u otras estructuras implicadas en la transmisión de señales entre neuronas. Por tanto, los trastornos cognitivos pueden asociarse con enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, degeneración lobular frontotemporal, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, hidrocefalia de presión normal, síndrome cerebral
30 crónico orgánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, o demencia senil (de tipo Alzheimer); pueden estar asociados con traumatismos en el cerebro, tales como los provocados por hematomas subdurales crónicos, concusión, hemorragias intracerebrales, o con otras lesiones al cerebro, tales como las provocadas por infecciones (por ejemplo, encefalitis, meningitis, septicemia), o intoxicación o abuso de fármacos.

35 Los trastornos cognitivos también pueden asociarse con otros trastornos que dificulten el funcionamiento normal del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos, tales como trastornos de ansiedad, trastornos disociativos, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, y trastornos somatoformes y facticios; también pueden estar asociados con trastornos del sistema nervioso periférico, tales como dolor crónico.

40 Los ejemplos de demencias que pueden tratarse con los procedimientos de la invención incluyen el complejo de demencia del SIDA, enfermedad de Binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia tras múltiples infartos, enfermedad de Pick, demencia semántica, demencia senil, y demencia vascular.

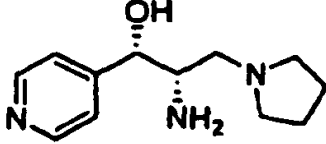
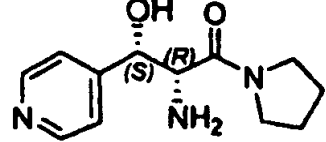
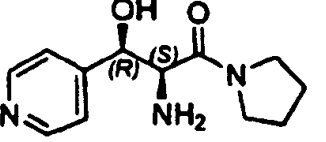
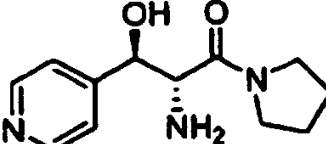
Los ejemplos de trastornos del aprendizaje que pueden tratarse con los procedimientos de la invención incluyen síndrome de Asperger, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, autismo, trastorno desintegrador de la infancia, y síndrome de Rett.

45 Los ejemplos de afasia que pueden tratarse con los procedimientos de la invención incluyen afasia no fluida progresiva.

5 Los compuestos descritos en la presente también pueden utilizarse para tratar pacientes que tienen déficits en actividades mentales que son suaves o que no interfieran significativamente de otra forma con la vida diaria. El deterioro cognitivo suave es un ejemplo de dichos trastornos: un paciente con deterioro cognitivo suave muestra síntomas de demencia (por ejemplo, dificultades con el lenguaje o la memoria) pero la gravedad de estos síntomas es tal que un diagnóstico de demencia puede no ser apropiado. Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar el deterioro cognitivo suave y otras formas de trastornos cognitivos que también sean menos graves de modo parecido.

Ejemplos de compuestos según la invención

En la siguiente tabla 1 se listan compuestos que pueden utilizarse en el procedimiento de la invención.

Compuesto o nº de compuesto	Fórmula química
1	 <p style="text-align: center;">DL-triso</p>
2	 <p style="text-align: center;">2 HCl (-)-triso</p>
3	 <p style="text-align: center;">2 HCl (+)-triso</p>
4	 <p style="text-align: center;">2.HCl (±)-eritro</p>

10

Modos de administración

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse a dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Estas dosificaciones normalmente son la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de trastornos cognitivos, el efecto terapéutico deseado es una mejora en el funcionamiento cognitivo, o un alivio de cualquiera de los síntomas asociados con la agnosia, amnesia, afasia, apraxia, delirio, demencia, o trastornos del aprendizaje. Para adultos humanos, estas dosis estarán en general en el intervalo de 0,1-5.000 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 3.000 mg/día, de 10 mg a 500 mg/día, de 500 a 1.000 mg/día, de 1.000 a 1.500 mg/día, de 1.500 a 2.000 mg/día, de 2.000 a 2.500 mg/día, o de 2.500 a 3.000 mg/día. Sin embargo, las cantidades reales del compuesto que se van a administrar en cualquier caso concreto serán determinadas por un

20 médico, que tomará en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la gravedad del trastorno cognitivo, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del trastorno, y la vía de administración.

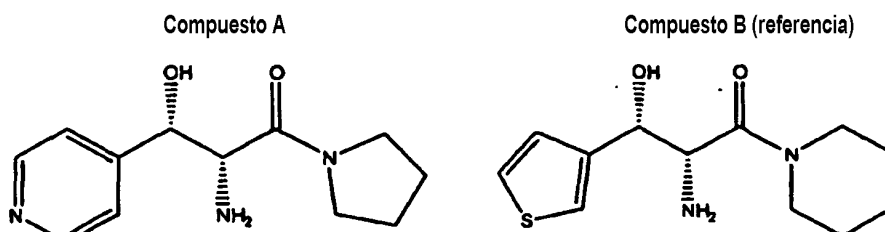
Los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos en un mamífero, en particular un ser humano. Preferiblemente, el paciente recibirá el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, pueden resultar deseables o necesarias otras vías, en particular si el paciente tiene náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin excepción, la vía de administración transdérmica, intraperitoneal, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. Las composiciones útiles en el procedimiento de la invención también pueden incluir un excipiente. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; habitualmente éste se mezcla con el compuesto activo, o se permite que diluya o encapsule al compuesto activo. Si es un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Si se utiliza en formato oftálmico o en infusión, la formulación contendrá habitualmente una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

Ejemplos

Los inventores han demostrado una actividad potenciadora de la memoria con tres compuestos de la invención. La tarea de evitación pasiva aprovecha la tendencia de los roedores por evitar entornos previamente asociados con un estímulo aversivo (por ejemplo, choque) y por tanto es una medición fiable de la memoria emocional. La tarea del laberinto de agua de Morris (MWM), un ensayo espacial de aprendizaje y memoria, requiere que el animal aprenda las localizaciones espaciales de diversos indicios fuera del laberinto para localizar de forma precisa una plataforma de escape que está escondida bajo la superficie del agua en un tanque de agua. En todas estas tareas, los compuestos ensayados mejoraron la memoria: en la evitación pasiva, esto es cierto para ratones jóvenes, y en la tarea del MWM, los compuestos mejoraron significativamente el aprendizaje y la memoria en ratas adultas.

De manera importante, los compuestos ensayados son activos por vía oral y, por tanto, pueden administrarse de muchas formas que incluyen, pero no se limitan a comprimidos o cápsulas. Estos compuestos también pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, o intraperitoneal.

La siguiente tabla 2 indica los efectos de los compuestos de la invención en una tarea de evitación pasiva (latencia a entrar en el compartimento oscuro/de choque como variable dependiente). Los datos se analizaron con ANOVA de una sola vía, seguido de mediciones post-hoc con corrección de Bonferroni (el valor P requerido depende del número de comparaciones). La siguiente tabla incluye datos de ratones tratados con vehículo y ratones tratados con el compuesto A y el compuesto B.

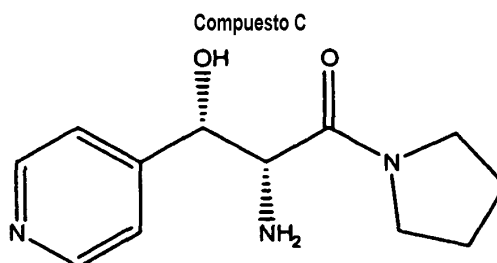


Todos los tratamientos se administraron por vía intraperitoneal inmediatamente después del adiestramiento. No se observaron diferencias significativas durante el adiestramiento (pretratamiento), pero las inyecciones después del adiestramiento del compuesto A y del compuesto B mejoraron significativamente la memoria para el entorno asociado al choque.

	Dosis (mg/kg)	Latencia del entrenamiento	Latencia del ensayo		
		Día 0	Día 1	Día 4	Día 7
Vehículo		8,51 ± 0,95	33,49 ± 8,53	36,15 ± 12,25	9,82 ± 1,93
A	1	14,26 ± 2,85	64,34 ± 14,21*	65,52 ± 26,20	54,32 ± 25,75*
	10	9,88 ± 1,52	82,58 ± 17,18*	58,33 ± 9,49*	47,87 ± 22,67*
B	1	6,58 ± 1,01	95,42 ± 24,99**	81 ± 26,81*	43,55 ± 19,01*
	10	8,43 ± 2,50	126,27 ± 15,64**	83,4 ± 20,11*	56,22 ± 19,621**

Los efectos globales del tratamiento se determinaron mediante mediciones ANOVA repetidas. Los ensayos de Bonferroni post-hoc identificaron diferencias entre grupos de tratamiento individuales con relación al control: * indica $P < 0,02$ con relación al vehículo, ** indica $P < 0,01$ con relación al vehículo. $N = 6/\text{grupo}$.

5 La siguiente tabla 3 indica a los efectos del compuesto C en la tarea del laberinto de agua de Morris (se muestran las latencias de escape medias a lo largo de los días de ensayo).



10 Los datos se analizaron con un ensayo de la U de Mann-Whitney. La latencia de escape media indica la media del grupo a lo largo de tres sesiones para escapar hacia la plataforma oculta. Los datos se muestran para los días 7-11 (los días de adiestramiento en el laberinto de agua); los animales se dosificaron dos veces diarias (p.o.) con el compuesto 1 10 mg/kg o con el vehículo (como se indica) en los días 1-6 antes del adiestramiento en el laberinto de agua.

Grupo	Tratamiento	Latencia de escape media (seg)				
		Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11
Ratas jóvenes	Vehículo	70,3 ± 3,5	40,2 ± 13,3	23,2 ± 1,7	22,0 ± 4,2	19,9 ± 6,2
Ratas adultas	Vehículo	70,7 ± 2,2	47,6 ± 3,7	53,7 ± 4,0**	35,7 ± 0,6*	41,3 ± 4,5**
Ratas adultas	Compuesto C	69,9 ± 4,0	49,3 ± 5,4	41,0 ± 1,8*◇	28,0 ± 2,2	30,4 ± 3,4

15 Los controles jóvenes y adultos disminuyeron sus latencias de escape (tiempo hasta encontrar la plataforma) de sesión a sesión, lo cual indica que podían aprender a localizar la plataforma escondida. Los controles adultos presentaban unas latencias de escape y una longitud del recorrido más largas que los controles jóvenes durante el adiestramiento en el laberinto de agua, lo cual sugiere unos déficits de aprendizaje relacionados con la edad. El efecto de la edad se observó principalmente durante el 3^{er}-5^o día de adiestramiento (día 9-11). Un análisis de la varianza realizado en animales control apoya un efecto principal estadísticamente significativo a lo largo del periodo de adiestramiento (ANOVA: F edad (todas las edades) = 15,644; $p < 0,001$).

20 No se observaron efectos claros en controles adultos sobre la velocidad media, comparado con los controles jóvenes (los datos no se muestran), lo cual sugiere la ausencia de deterioro motor en ratas adultas.

25 El compuesto C (10 mg/kg), administrado dos veces diarias durante 6 días antes del experimento, y dos veces diarias durante el experimento, disminuyó la latencia de escape de las ratas adultas a lo largo del periodo de adiestramiento, comparado con los controles adultos. El efecto del compuesto C es estadísticamente significativo cuando se reúnen los datos obtenidos durante las últimas 3 sesiones de adiestramiento. El compuesto C no afectó a la velocidad media, comparado con los controles adultos (los datos no se muestran).

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$ (controles adultos frente a controles jóvenes); ◇ = $P < 0,05$ (ratas adultas tratadas con el compuesto C frente a controles jóvenes)

Materiales y procedimientos**Evitación inhibitoria pasiva***Animales*

En este estudio se utilizaron ratones macho C57B/6 (20-25 g; n = 6-8/grupo).

5 *Adiestramiento/Ensayo*

En el día 0, los animales se colocaron individualmente en el lado iluminado de una caja de evitación inhibitoria de dos cámaras. Se dejó que los ratones se aclimatasen durante 35 segundos tras lo cual se levantó una compuerta entre los dos compartimentos y se dejó que los animales la atravesaran hacia el compartimento oscuro. Tras atravesarla, la compuerta se cierra y el animal recibe un suave choque en las patas (0,15 mA, 2 seg). Se evaluó la retención de memoria para el entorno asociado al choque 24 horas (día 1), 4 días (día 4) y 7 días (día 7) después. En cada uno de los tres ensayos de retención de memoria (días 1, 4 y 7), se dejó que el animal se aclimatase durante 15 seg antes de levantar la compuerta. Se midió la latencia a entrar en el compartimento oscuro (de choque) y se consideró un índice de evitación de miedo pasiva. Longitud máxima del ensayo = 180 seg.

Laberinto de agua de Morris

15 El laberinto de Morris consiste en un tanque circular de agua (diámetro de 150 cm) lleno de agua y mantenido a 27 °C con una plataforma de escape (diámetro de 15 cm) a una distancia de 18 cm del perímetro y siempre en la misma posición a 2 cm por debajo de la superficie del agua. El agua se hace opaca mediante la adición de un agente colorante no tóxico que hace que la plataforma sea invisible. El ensayo se realizó bajo una luz de intensidad moderada.

20 Los animales recibieron 5 sesiones de adiestramiento a lo largo de 5 días consecutivos. Cada sesión de adiestramiento consistió en 3 ensayos consecutivos en el laberinto de Morris separados por 120 segundos. Para cada ensayo, el animal se coloca en el laberinto en uno de los dos puntos de inicio equidistantes de la plataforma de escape y se deja que el animal encuentre la plataforma de escape. El animal se deja sobre la plataforma de escape durante 60 segundos, seguido de un descanso de 60 segundos en una jaula individual antes de comenzar un nuevo ensayo. Si el animal no encuentra la plataforma en 120 segundos, el experimentador lo retira del agua y lo coloca sobre la plataforma durante 60 segundos. Durante los 3 ensayos, los animales inician el laberinto desde los diferentes puntos de inicio en un orden determinado de forma aleatoria por cada animal.

30 Los ensayos se registraron en video y se analizó el comportamiento de los animales utilizando un sistema de seguimiento con video (Panlab: Smart). La medición principal recogida fue la latencia de escape (el tiempo hasta encontrar la plataforma escondida) en cada ensayo. También se realizaron otras mediciones (longitud de recorrido (distancia recorrida hasta encontrar la plataforma escondida) y la velocidad media).

Los animales adultos mostraron amnesia en esta tarea, según indica una menor capacidad para reducir sus latencias de escape de ensayo a ensayo. Se estudiaron 15 ratas adultas por grupo. El experimento también incluyó un grupo control joven. El ensayo se realizó ciego.

35 El compuesto C se evaluó a la dosis de 10 mg/kg, administrada por vía oral, y se comparó con un grupo control con vehículo. Los animales recibieron el tratamiento asignado dos veces diarias durante 6 días antes del adiestramiento en el laberinto de agua. La administración dos veces diarias continuó durante el adiestramiento, realizándose una administración 60 minutos antes de cada sesión de adiestramiento y la segunda administración entre 8:30-9:30 a.m. o entre 4:30-5:30 p.m., escogiéndose la hora que sea más lejana de la sesión de adiestramiento para ese animal concreto.

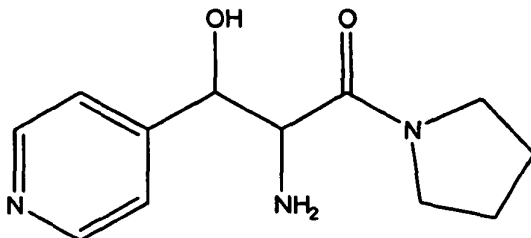
40 Por tanto, el experimento incluye 3 grupos.

Los datos se analizaron comparando los grupos tratados con el control adulto utilizando ensayos de la U de Mann-Whitney. Además, los datos se sometieron a un análisis de la varianza de dos factores (siendo la edad y la sesión los factores, con mediciones repetidas por sesión).

45 **Procedimientos sintéticos para obtener los compuestos de la invención, sección experimental**

Las solicitudes de patente de EEUU nº 60/647.271 (WO/2006/081273; WO/2006/081280; WO/2006/081252 y WO/2006/081276) divulgan otros compuestos que pueden utilizarse en el procedimiento de la presente invención, y describen procedimientos para su síntesis.

REIVINDICACIONES



1.- El compuesto:

o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo que se selecciona del grupo que consiste en una agnosia, una amnesia, una afasia, una apraxia, un delirio, una demencia, y un trastorno del aprendizaje.

5

2.- El compuesto o su sal para el uso de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-9-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,

(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,

(2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,

10 (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-3-(piridin-9-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto o su sal para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que el trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en el complejo de demencia del SIDA, enfermedad de Binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo suave, demencia tras múltiples infartos, enfermedad de Pick, demencia semántica, demencia senil, y demencia vascular.

15

4.- El compuesto o su sal para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que el trastorno del aprendizaje se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Asperger, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, autismo, trastorno desintegrador de la infancia, y síndrome de Rett.

5.- El compuesto o su sal para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que la afasia es la afasia no fluente progresiva.

20