

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 774**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 233/61 (2006.01)

C07D 233/56 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02722304 .9**

96 Fecha de presentación: **02.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1399158**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

54 Título: **Método no terapéutico de supresión del estro en animales mamíferos no humanos**

30 Prioridad:
02.05.2001 FI 20010905

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2012

73 Titular/es:
VETCARE OY
P.O. BOX 99
24101 SALO, FI

72 Inventor/es:
HEINONEN, Kalevi

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Luis Alfonso

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).

ES 2 386 774 T3

DESCRIPCIÓN

Método no terapéutico de supresión del estro en animales mamíferos no humanos

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al método no terapéutico de supresión del estro en un mamífero no humano por administración de un inhibidor de la aromatasa.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El estrógeno, secretado por los folículos ováricos, es responsable de los indicios de estro en la perras y la gatas adultas. La prevención de la síntesis de estrógeno causa la cesación del comportamiento del estro y otros indicios asociados con el celo en las hembras. El control del estro en los cánidos y felinos es un instrumento importante en un problema grave de superpoblación de mascotas. En los cánidos, el estro de las hembras causa también un comportamiento impredecible en los machos de la población circundante, constituyendo esto un problema especialmente para los perros destinados a trabajos, tales como perros de asistencia y perros lazarillo.

Las alternativas para la prevención del estro en el momento actual incluyen intervención quirúrgica y medicación con gestágenos. La cirugía tiene un uso limitado en los sistemas de control prácticos basados en la población. El tratamiento quirúrgico tiene también efectos secundarios no deseados, siendo una desventaja la incontinencia urinaria. El uso de la medicación con gestágenos es limitado debido a sus efectos secundarios en los animales tratados. Los efectos secundarios incluyen piómetra y otras infecciones genitales.

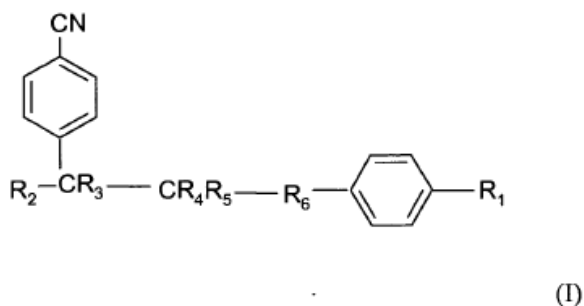
Compuestos inhibidores de la aromatasa para aplicaciones terapéuticas han sido explicados en el documento WO 94/13645 que describe el uso de compuestos selectivos inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de enfermedades dependientes de estrógeno. El documento WO 99/30708 propone la utilización de un inhibidor de la aromatasa en el tratamiento de la disinergia uretral del detrusor en los hombres o en la disminución de la proporción de andrógeno a estrógeno en los hombres.

Así pues, existe una gran necesidad de medios mejorados para la supresión del estro en los mamíferos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que pueden utilizarse con éxito inhibidores selectivos de la aromatasa para la supresión del estro en mamíferos no humanos.

Así, esta invención se refiere a un método no terapéutico de supresión del estro en un animal mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la aromatasa de fórmula (I)



en la que R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo o halógeno; R₂ es un radical heterocíclico seleccionado de 1-imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo; R₃ es hidrógeno o hidroxilo; R₄ es hidrógeno; R₅ es hidrógeno o hidroxilo; o R₄ es hidrógeno y R₃ y R₅ combinados forman un enlace; o R₃ es hidrógeno y R₄ y R₅ combinados forman =O; R₆ es metileno, etileno, -CHOH-, -CH₂CHOH-, -CHOH-CH₂-, -CH=CH- o -C(=O)-; o R₄ es hidrógeno y R₅ y R₆ combinados son =CH- o =CH-CH₂-; o un estereoisómero, o una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un fármaco veterinario útil para la supresión del estro en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La aromatasa es un complejo enzimático que implica una NADPH-citocromo C reductasa y una proteína específica del citocromo P-450. La reacción que es catalizada por la aromatasa es única en la biosíntesis de los esteroides, dado que implica la conversión del anillo A de la estructura del esteroide en un anillo aromático con pérdida del

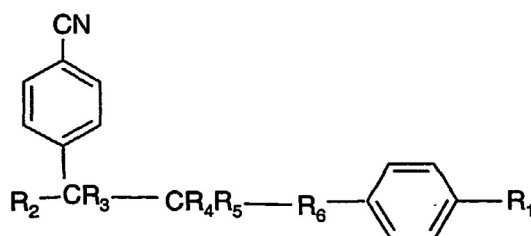
grupo metilo angular C-19 y cis-eliminación de los hidrógenos 1β y 2β para producir estrógeno y ácido fórmico. La aromatización es la última y crítica etapa en la biosíntesis de estrógenos a partir de colesterol. Por esta razón, el bloqueo específico de esta enzima no causa privación de otros esteroides esenciales.

- 5 Todos los inhibidores específicos de la aromatasas descritos actualmente han sido propuestos principalmente para el tratamiento del cáncer de mama femenino donde los estrógenos estimulan el crecimiento del tumor, y el inhibidor de la aromatasas, por agotar los estrógenos, inhibe el crecimiento tumoral.

10 Los inhibidores de la aromatasas han sido utilizados también en el tratamiento de la dissinergia del esfínter uretral del detrusor en el hombre.

La aromatasas es necesaria en la transformación de andrógenos en estrógenos. En relación con esta invención, se descubrió que la inhibición de esta enzima causa una disminución en la síntesis de estrógenos en los animales y, en consecuencia, los indicios del estro dependientes de estrógenos.

- 15 Un grupo adecuado de inhibidores selectivos de la aromatasas está representado por los compuestos abarcados por la fórmula (I) en la publicación de la solicitud de patente internacional Núm. WO 94/13645. Dichos compuestos



(I)

- 20 incluyen miembros en los que R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo o halógeno; R₂ es un radical heterocíclico seleccionado de 1-imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo; R₃ es hidrógeno o hidroxilo; R₄ es hidrógeno; R₅ es hidrógeno o hidroxilo; o R₄ es hidrógeno y R₃ y R₅ combinados forman un enlace; o R₃ es hidrógeno y R₄ y R₅ combinados forman =O; R₆ es metileno, etileno, -CHOH-, -CH₂CHOH-, -CHOH-CH₂-, -CH=CH- o -C(=O)-; o R₄ es hidrógeno y R₅ y R₆ combinados son =CH- o =CH-CH₂-; o un estereoisómero, o una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 Un compuesto preferente de este grupo es 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-1,2,4-triazol. Es particularmente preferente el compuesto 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-1,2,4-triazol, diastereoisómero a+d, que se conoce también bajo el nombre genérico finrozol. Los isómeros a y d separados de esta mezcla de diastereoisómeros son también preferentes.

- 35 La selectividad de los compuestos de fórmula (I) es muy alta comparada con los inhibidores de aromatasas conocidos de la técnica anterior. Concentraciones muy bajas de los compuestos de fórmula (I) dan lugar a inhibición de la aromatasas, mientras que serían necesarias concentraciones muy altas para causar el efecto no deseado de la desmolasa.

- 40 En European Journal of Pharmaceutical Sciences 11 (2000) 109-131, Karjalainen, y otros, dan a conocer actividades de aromatasas y desmolasa para tres compuestos de fórmula I y para ciertos otros inhibidores de aromatasas. Este estudio revela que el Letrozol y CGS 18320B son inhibidores de aromatasas mucho menos selectivos, dado que ya concentraciones bastante bajas de los compuestos causan la actividad no deseada de desmolasa. El Letrozol y CGS 18320B son los compuestos de la técnica anterior que son más estrechamente afines por estructura a los compuestos de fórmula (I).

- 45 Para el propósito de esta invención, el inhibidor de aromatasas o su estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable pueden administrarse por diversas rutas.

- 50 Las formas de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, formulaciones orales; inyecciones parenterales que incluyen inyecciones intravenosas, intramusculares, intradérmicas y subcutáneas; y formulaciones transdérmicas o rectales. Formulaciones orales adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas convencionales o de liberación lenta y cápsulas de gelatina, y especialmente mezclas líquidas.

- 55 La dosificación requerida de los compuestos inhibidores de la aromatasas variará, por ejemplo, con el mamífero particular a tratar, la duración del tratamiento, la ruta de administración y el compuesto específico que se emplee.

Por regla general, el tratamiento debería durar desde el primer día del estro y debería interrumpirse tan pronto como hayan desaparecido los indicios. Por ejemplo, el finrozol puede administrarse por vía oral preferentemente una vez al día. Se estima una dosis diaria de 0,1-1000 mg/kg de peso corporal, ventajosamente 0,5-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 1-50 mg/kg de peso corporal y muy preferentemente 3-15 mg/kg de peso corporal. El finrozol puede administrarse en forma de tabletas u otras formulaciones como cápsulas de gelatina, solo o mezclado en cualesquiera ingredientes no activos clínicamente aceptables, que se utilizan en la industria farmacéutica.

La invención puede utilizarse para suprimir los síntomas del estro en cualquier especie de mamíferos no humanos, especialmente animales domésticos con inclusión de perros, gatos, ratones, conejos, cobayos y análogos.

La invención se ilustrará por la Sección Experimental siguiente, no restrictiva.

EXPERIMENTO

Se llevó a cabo una prueba médica en la Universidad de Kuopio con seis (6) perras beagle cuyo peso medio era 10 kg y la edad variaba desde 1 año y 1 mes a 3 años y 11 meses. Se administró finrozol a los perros a una dosis de 3 mg/perro/día desde el primer día de los indicios de estro durante 21 días. El desarrollo de los indicios del estro se siguió diariamente y se recogieron muestras de suero dos veces por semana. Se registró el comportamiento sexual de un macho fértil y de las perras. Se dejó que el macho copulara y se apareara con las hembras.

Resultados

Los indicios del estro desaparecieron en dos perras de seis. El estro continuó en las cuatro restantes. Tres de ellas se habían apareado; dos concibieron.

De acuerdo con la citología vaginal, no pudo detectarse diferencia alguna en los indicios del estro en ninguno de los perros.

Se llevaron a cabo análisis hormonales en la Universidad Sueca de Ciencias Agrícolas en el Departamento de Química Clínica. Se analizaron estradiol-17- β (el ensayo de estradiol/DPC modificado) y progesterona (Coat-A-Count Progesterone/DPC).

Los resultados demostraron que los niveles de estrógeno en suero disminuían en todas las perras durante 4-13 días después del comienzo del tratamiento. Los niveles de progesterona aumentaban en cinco perras de seis.

No se observó efecto secundario alguno durante el tratamiento.

Conclusiones

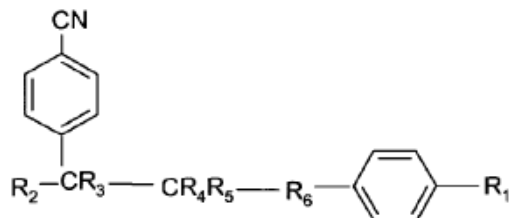
La medicación reducía el nivel sérico de estradiol en las perras, como era de esperar. En dos perros de seis, la secreción de estrógeno disminuyó hasta tal punto que desaparecieron los indicios de estro. En cuatro perros, el nivel de estrógeno disminuyó pero persistían los indicios de estro. La débil respuesta era debida obviamente a la dosis muy baja utilizada en los experimentos.

La dosis utilizada se determinó de acuerdo con la utilizada en el hombre. Aparentemente, la razón de la deficiente respuesta en estos experimentos era un nivel de dosis demasiado bajo. La secreción de estrógeno en una perra durante el estro es mucho mayor que en el hombre. Así pues, la dosis de inhibidor de la aromatasa necesaria para disminuir la secreción en la perra debería ser mayor.

Las realizaciones descritas son ilustrativas y no deben interpretarse como restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Método no terapéutico de supresión del estro en un animal mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la aromatasa de fórmula (I)



(I)

en la que R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo o halógeno; R₂ es un radical heterocíclico seleccionado de 1-imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo; R₃ es hidrógeno o hidroxilo; R₄ es hidrógeno; R₅ es hidrógeno o hidroxilo; o R₄ es hidrógeno y R₃ y R₅ combinados forman un enlace; o R₃ es hidrógeno y R₄ y R₅ combinados forman =O; R₆ es metileno, etileno, -CHOH-, -CH₂CHOH-, -CHOH-CH₂-, -CH=CH- o -C(=O)-; o R₄ es hidrógeno y R₅ y R₆ combinados son =CH- o =CH-CH₂-; o un estereoisómero, o una sal de adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El método, según la reivindicación 1, en el que donde el inhibidor de la aromatasa es 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-1,2,4-triazol, un estereoisómero o una sal de adición de ácido, no tóxica, farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos.

3. El método, según la reivindicación 2, en el que el compuesto inhibidor de la aromatasa es 1-[1-(4-cianofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-1,2,4-triazol, diastereoisómero a+d; el isómero a separado o el isómero d separado.

4. El método, según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el animal mamífero es una mascota.

5. El método, según la reivindicación 4, en el que la mascota es un cánido.

6. El método, según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el animal mamífero es un perro destinado a trabajo.