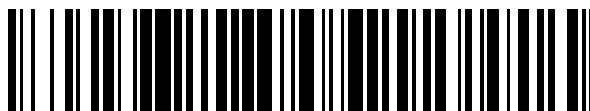


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 876**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06774700 .6**  
96 Fecha de presentación: **26.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1919477**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Uso de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina para tratamiento de trastornos del sueño**

30 Prioridad:  
**29.07.2005 US 703604 P**  
**02.11.2005 US 732536 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2012**

73 Titular/es:  
**VANDA PHARMACEUTICALS INC.**  
**9620 MEDICAL CENTER DRIVE**  
**ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:  
**LAVEDAN, Christian, N. y**  
**POLYMEROPOULOS, Mihael, H.**

74 Agente/Representante:  
**Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 388 876 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

Uso de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina para tratamiento de trastornos del sueño

5 Antecedentes de la invención

(1) Campo técnico

10 [0001] La presente invención se refiere en general al tratamiento de somnolencia excesiva. La presente invención también se refiere generalmente al tratamiento de enfermedades donde somnolencia excesiva es un factor que contribuye o que complica una condición asociada a otra enfermedad o después de anestesia.

(2) Descripción de técnica relacionada

15 [0002] Varios compuestos se conocen o se sospecha que mejoran la vigilia en individuos. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente US n° 20040143021 describe el uso de modafinilo para mejorar la vigilia después de la administración de anestesia general. La publicación de solicitud de patente US n° 20010034373 de forma similar describe la administración de modafinilo para mejorar la función cognitiva.

20 [0003] Las US 5 856 343 A y EP 0 534 904 A1 describen el uso de imidazolilmetilpiridinas para el tratamiento de demencia senil, enfermedad de Alzheimer y depresión.

[0004] La WO 01/78726 A1 divulga el uso de imidazolilmetilpiridinas como citoprotectores y agentes de rescate celular o para el tratamiento de la obesidad.

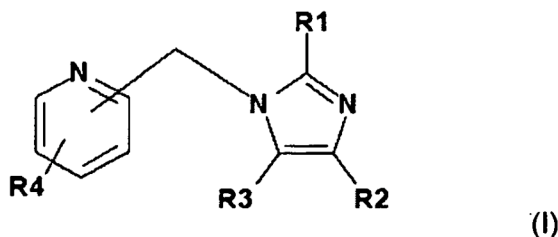
25

Resumen de la invención

30 [0005] La invención se refiere al uso en pacientes mamíferos y especialmente en pacientes humanos, de imidazolilalquil-piridinas determinadas como compuestos de vigilia para tratar o prevenir somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño, desorden del sueño por turnos de trabajo, trastornos de desincronización, trastornos de ovulación, melancolía estacional, jet lag (síndrome de los husos horarios) o trastornos de vigilia como una consecuencia jet lag y para asistir, solo o conjuntamente con determinados agentes inductores del sueño, en la modulación de disfunciones de ritmicidad circadianas debido a turnos de trabajo, envejecimiento, ceguera, jet-lag, exposición a días y noches subárticos, u otras circunstancias medioambientales.

35

[0006] Más particularmente, la invención se refiere a tales usos de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina en forma de base libre o de sal de adición ácida. También, compuestos de la fórmula I, que no forman una parte de la invención, son descritos



40

45 donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno con un número atómico de 9 a 35 o amino opcionalmente mono- o disustituido por alquilo inferior, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>4</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno con un número atómico de 9 a 35, en forma de base libre o de sal de adición ácida, y el puente entre la piridina y el imidazol, ilustrado como metileno, es metileno o etileno.

45

50 [0007] También, un método de alteración de la vigilia y del sueño se describe que comprende administración al paciente de una cantidad eficaz de una imidazolilmetil-piridina. La imidazolilmetil-piridina puede ser administrada sola o coadministrada con una cantidad eficaz de un agente inductor de sueño, o, alternativamente, coadministrada con una cantidad eficaz de un agente promotor de la vigilia adicional. Agentes inductores del sueño ejemplares incluyen agonistas de melatonina.

50

55 [0008] Además, un método es descrito de tratamiento o prevención de somnolencia excesiva asociados a narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño, *jet lag* o trastornos de la vigilia como una consecuencia de *jet lag*, o enfermedades del sistema nervioso, que comprende administración al paciente de una cantidad eficaz de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina.

55

[0009] Las anteriores y otras características de la invención serán aparentes de la siguiente descripción más particularmente de formas de realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

5

[0010] Como se utiliza en este caso, "inferior", en el contexto de grupos alquilo y alcoxi, denota un radical con hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y más preferiblemente hasta 2 átomos de carbono. En consecuencia, alquilo inferior tiene especialmente hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y, en particular, hasta 2 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, o hexilo. Por consiguiente, alcoxi inferior tiene hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y, en particular, hasta 2 átomos de carbono y es, por ejemplo, metoxi, etoxi propoxi, butoxi, tert-butoxi o hexiloxi.

10

[0011] En la medida en que se define anteriormente, grupos alquilo inferiores o grupos alcoxi inferiores presentes en los compuestos de la fórmula (I) preferiblemente tienen uno o dos átomos de carbono y especialmente significan metilo o metoxi. El radical imidazolimetil está preferiblemente en la posición 2 de la piridina. R<sub>1</sub> es preferiblemente metilo o etilo, más preferiblemente metilo. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente cada uno hidrógeno. R<sub>4</sub> es preferiblemente metilo, etilo o hidrógeno, más preferiblemente metilo o hidrógeno y, en particular, hidrógeno. El compuesto A del ejemplo 1, a saber [2-(2-methylimidazol-1-il)metil]piridina, es el compuesto farmacéuticamente activo según la invención.

15

20

[0012] En un grupo particular de compuestos de la fórmula (I), R<sub>1</sub> es alquilo inferior, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo inferior y R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno con un número atómico de 9 a 35.

25

[0013] En otro grupo particular de compuestos de la fórmula (I), R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo y R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo o halógeno con un número atómico de 9 a 35.

[0014] Halógeno con un número atómico de 9 a 35 indica en particular un residuo de flúor y de clorina, más particularmente, un residuo de clorina.

30

[0015] Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes en forma de base libre o en forma de sus sales de adición ácidas, incluyendo, por ejemplo, formas de fumarato de hidrógeno y de sal de fumarato. Sales de adición ácidas se pueden producir de las bases libres en la manera conocida y viceversa.

35

[0016] Los compuestos de la fórmula (I) son conocidos, por ejemplo, de las patentes US n° 5,856,343 y 5,635,521, o se pueden producir según procesos conocidos, es decir, análogamente a procesos conocidos.

[0017] La patente US n° 5,856,343 describe síntesis de compuesto A, [2-(2-methylimidazol-1-il)metil]piridina, de la siguiente manera:

40

[0018] 9,7 g (75 mM) de 2-(clorometil)piridina y 42 g (512 mM) de 2-metilimidazol se suspenden en 40 ml de dimetilformamida, luego se agitan durante 3 horas a 105 °C. La dimetilformamida se destila y el residuo cristalino se diluye con etil acetato y un poco de hexano. Después de filtración, la solución madre se concentra por evaporación y la dimetilformamida se destila, y luego se agita varias veces entre agua y cloruro de metileno. 10,3 g del compuesto del título oleaginoso se obtienen.

45

[0019] [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina y sus sales fisiológicamente aceptables muestran efectos interesantes en la vigilia de un sujeto y pueden, por lo tanto, ser usadas de acuerdo a esto. Los compuestos según la invención son, por lo tanto, útiles para tratar somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño, o enfermedades del sistema nervioso y para asistir conjuntamente con determinados agentes inductores del sueño en la modulación de disfunciones de ritmicidad circadianas debido a turnos de trabajo, envejecimiento, ceguera, *jet-lag*, exposición a días y noches subárticos, u otras circunstancias medioambientales.

50

[0020] Como se utiliza en este caso, "agonista de melatonina o agonistas de melatonina", se refieren a moléculas bioactivas que unen uno o más receptores de melatonina, preferiblemente MT1 y MT2, en mamíferos y muestran efectos en el sueño y ritmo circadiano después de administración. Estos incluyen moléculas bioactivas ácidas, básicas, iones híbridos o neutras y sus sales y derivados que unen uno o más receptores de melatonina en mamíferos y se muestran en el sueño y ritmo circadiano después de administración. Derivados incluyen profármacos o metabolitos de un agonista de melatonina, o sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros bioactivos, o formas cristalinas o amorfas de agonistas de melatonina; por ejemplo, MA-1 (ver Vachharajani *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 92(4):760-772 (19)), y derivados hidroxilados, deshidrogenados, glucuronidos y de diol. Elementos ejemplares de la clase de agonista de melatonina de compuestos es agonista de melatonina 1, (1 R-Trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propan-amida, agonista de melatonina 2 (N-[1-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirrolidin-3-il]-N-etilurea]), y ramelteón, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il) etil]propionamida, la composición y estructura de los cuales se describe en PCT Pat. Publ. WO 97/32871. Elementos adicionales ejemplares de la clase son LY156735, (R)-N-(2-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propil)acetamida, GR196429, N-[2 furo(2,3-g)indol-1-il]etil] acetamida (ver Beresford *et al.*, *J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics*, 285: 1239-45 (1998) para estructura y caracterización), S-20098 (agomelatina; ver

65

Yous *et al.*, *J. Med. Chem.*, 35: 21484-86 (1992) para estructura, síntesis y caracterización) y 2-bromomelatonina, (N-[2-(2-bromo-5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-acetamida (ver Duranti, *et al.*, *Life Sci.*, 51:479-85 (1992) para síntesis y caracterización). Todavía otros incluyen aquellos agonistas de melatonina descritos en Spadoni *et al.*, *J. Med. Chem.*, 36: 4069-74 (1993) (5-metoxi-N-acilriptaminas), en Langlois *et al.*, *J. Med. Chem.*, 38: 2050-60 (1995) (N-[2-(2-metoxinaftil)etil]propionamida, H-[2-(2,7-dimetoxi naftail) etil]ciclopropilformamida) y en Copinga *et al.*, *J. Med. Chem.*, 36: 2891-98 (1993) (2-acetamido-8-metoxitetralina).

[0021] Como se utiliza en este caso, los términos "co-administración", "co-administrado" y "co-administrador" se refieren a la administración de uno de los agentes inductores de la vigilia de la invención conjuntamente con uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales que producen el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, administración de un agente inductor del sueño y administración de un agente inductor de la vigilia en un periodo de 24 horas es considerado aquí "co-administración".

[0022] Como se utiliza en este caso, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a ambos tratamiento profiláctico o preventivo, al igual que tratamiento curativo o de modificación de la enfermedad, incluyendo tratamiento de pacientes con riesgo de contracción de la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad, al igual que pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados que sufren una enfermedad o condición médica.

[0023] Los compuestos según la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular, enteralmente, oralmente, o tópicamente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas u gotas oculares, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones.

[0024] Una cantidad eficaz del agente activo de la invención, a saber [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina, se puede administrar a un sujeto animal (típicamente un humano pero otros animales, por ejemplo, animales de granja, animales domésticos y animales de carreras, pueden también ser tratados). Una cantidad eficaz es una cantidad que impide, inhibe, o termina somnolencia excesiva (ES) asociada a narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño (OSAHS), *jet lag* o trastornos de vigilia como una consecuencia de *jet lag*, u otros trastornos, hipersomnia, trastorno de comportamiento REM, insomnio, parasomnia, dilema de diagnóstico relacionado con el sueño, apnea del sueño asociada a trastornos neurológicos, desorden de sueño por turnos de trabajo (SWSD), síndrome Kleine-Levin y trastornos de sueño/vigilia en sujetos ciegos. Una cantidad eficaz es una cantidad que también impide, inhibe, o termina trastornos del sueño inducidos por heridas neurológicas, anomalías, lesiones, o cirugía.

[0025] Trastornos de sueño, y particularmente trastornos de sueño REM, son también conocidos por estar asociados con varios trastornos psiquiátricos, incluyendo manía, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar y esquizofrenia. [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina ha mostrado afectar al ciclo sueño-vigilia en general y es particularmente eficaz en la disminución del sueño REM. Así, en formas de realización particulares, un método de tratamiento o prevención de un trastorno de sueño asociado a trastornos depresivos, manía, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, o esquizofrenia se describe.

[0026] Para las indicaciones como se describen en este caso, la dosificación apropiada, por supuesto, varía dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la condición que se está tratando. No obstante, en general, resultados satisfactorios en animales se indican por ser obtenidos a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, una dosificación diaria indicada puede variar típicamente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1600 mg, más típicamente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, convenientemente administrado, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día. El agente activo podría ser administrado bien antes del trastorno del sueño (para prevenir o minimizar su efecto) o después (para terminar o disminuir su efecto, y para mejorar y acelerar la recuperación).

[0027] Los agentes promotores de la vigilia de la invención se pueden coadministrar en dosificaciones eficaces con dosificaciones eficaces de agentes inductores del sueño para modular la cantidad y/o tiempo de vigilia y sueño, por ejemplo, en el caso de disfunciones de ritmicidad circadianas debido a turnos de trabajo, envejecimiento, ceguera, *jet-lag*, exposición a días y noches subárticos, u otras circunstancias medioambientales. En este contexto, el agente inductor del sueño sería administrado para promover sueño en un momento apropiado y el agente promotor de la vigilia sería administrado para promover vigilia en el momento apropiado, modificando así el ciclo de sueño-vigilia del paciente. Para este tipo de usos, el agente inductor del sueño y el agente promotor de la vigilia pueden ser empaquetados juntos, por ejemplo, en el empaquetamiento "día-noche", de modo que es conveniente para el paciente conocer que fármaco usar a qué hora del día. Ejemplos de otros agentes inductores del sueño incluyen, entre otros, agonistas de melatonina, eszopiclona, zolpidem, zopiclona, brotizolam y triazolam.

[0028] Los agentes promotores de la vigilia de la invención pueden también ser coadministrados en dosificaciones eficaces con dosificaciones eficaces de otros agentes promotores de la vigilia para mejorar la promoción de la vigilia u otros efectos. Por ejemplo, los agentes promotores de la vigilia de la invención se pueden coadministrar con modafinilo o armodafinilo o estimulantes para mejorar o complementar los efectos de ambos agentes.

[0029] La cantidad eficaz apropiada de unos agentes inductores del sueño cuando son coadministrados con los agentes promotores de la vigilia de la invención para modular la cantidad y/o tiempo de vigilia y sueño es la cantidad que produce el efecto deseado de inducción al sueño en el paciente y, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la condición que está siendo tratada. En animales, se pueden obtener resultados satisfactorios a dosificaciones diarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, una dosificación indicada diaria puede típicamente variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, más típicamente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg. Para mejores resultados, el agente inductor del sueño debería ser administrado dentro de sobre una hora de la hora de acostarse y el agente inductor de la vigilia administrarse dentro de sobre una hora de la vigilia o aproximadamente 8 a aproximadamente 10 de horas después de la administración de agente inductor del sueño.

[0030] Se entenderá que la cantidad del compuesto administrado en realidad será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes que incluyen la condición para ser tratada, la elección del compuesto para ser administrado, la forma de administración elegida, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

[0031] Para uso profiláctico o terapéutico, una imidazolimetil-piridina normalmente se administrará como una composición farmacéutica comprendiendo como la (o una) sustancia activa esencial al menos un tal compuesto en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable sólido o líquido y, opcionalmente, con adyuvantes farmacéuticamente aceptables y excipientes utilizando técnicas estándar y convencionales.

[0032] Las composiciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral, (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, transdérmica (tal como vía un parche dérmico, gel, microaguja, iontoforesis, sonoforesis, o fonoforesis), nasal o bronquial. Así, si un portador sólido se usa, la preparación puede ser comprimida, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de granulado, o en forma de una tableta o gragea. El portador sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, productos de relleno, lubricantes en comprimidos, desintegrantes, agentes de humidificación y similares. La pastilla puede, si se desea, ser revestida con película por técnicas convencionales. Si un portador líquido es empleado, la preparación puede ser en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes de humidificación, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, al igual que aromatizantes y/o agentes colorantes. Para administración parenteral, un vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en la parte grande, aunque soluciones de solución salina, soluciones de glucosa y similares pueden ser utilizadas. Suspensiones inyectables también pueden ser utilizadas, en este caso agentes de suspensión convencionales se pueden emplear. Conservantes convencionales, agentes amortiguadores y similares también se pueden añadir a las formas de dosificación parenterales. Particularmente útil es la administración de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina en las formulaciones de dosificación orales. Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales apropiadas a la preparación deseada con cantidades apropiadas de la sustancia activa, que es, [2-(2- metilimidazol-1-il)metil]piridina según la invención. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17th edition, 1985.*

[0033] En fabricación de composiciones farmacéuticas con compuestos de la presente invención, el ingrediente(s) activo usualmente será mezclado con un portador, o diluido por un portador, o incluido dentro de un portador, que puede estar en forma de una cápsula, sobre, toallita, u otro contenedor. Cuando el portador sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para la sustancia activa. Así, la composición puede ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas con, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles empaquetados.

[0034] Algunos ejemplos de portadores adecuados y diluyentes incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, chicle acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes de humidificación, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes, o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, retardada o sostenida de la sustancia activa después de administración al paciente.

[0035] Las composiciones son preferiblemente formuladas en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación con de aproximadamente 0,1 a 800 mg de la sustancia activa. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente específicas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad con una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado,

en asociación con el portador farmacéutico requerido. Para coadministración, una forma de dosificación unitaria de un agente inductor del sueño contendría de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg de la sustancia activa.

5 [0036] Diferentes experimentos, descritos abajo, demuestran la capacidad de varias formas de sal y varias dosis de una imidazolilmetil-piridina tal como compuesto A ([2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina) de alterar el ciclo de sueño y vigilia.

## 1. Materiales y métodos

### 1.1 Compuesto

10

[0037] En una primera serie de experimentos, las acciones orales (p.o.) y subcutáneas (s.c.) del compuesto A fueron evaluadas en el ciclo de sueño-vigilia en ratas. Para este propósito, el multifumarato en formas de sal (mfu) o fumarato (fu) fueron usados.

15

[0038] En un segundo conjunto de experimento, acciones orales de compuesto A fueron evaluadas en el ciclo de sueño-vigilia en ratas con lesiones del núcleo basal de Meinert (NBM) y locus coeruleus (LC).

Para este propósito el multifumarato en forma de sal (mfu) fue usado.

20

### 1.2 Estudios Animales

#### 1.2.1 Ratas no lesionadas

25

[0039] Los experimentos fueron llevados a cabo en ratas Wistar macho no anestesiadas sin restricciones preparadas con electrodos implantados de manera crónica para el registro del electrocorticograma (ECoG). Los animales fueron enjaulados en una cámara, mantenidos a una temperatura constante de 22 °C y artificialmente iluminados durante 12 horas a diario. Antes del comienzo del experimento, a los animales se les dio un periodo de 1 a 3 días de aclimatación en la jaula de registro y tuvieron completa libertad de movimiento incluso cuando los cables de registro se unieron. Las grabaciones ECoG fueron hechas continuamente durante un periodo de 22 a 23 horas, 15 min después de administración de fármaco. Cada animal sirvió como su propio control. En un experimento, grabaciones de EcoG fueron también obtenidas después de administración de agua destilada (vehículo usado con compuesto A) para comparación sin administración, o administración de compuesto A.

30

#### 1.2.2 Ratas lesionadas

35

[0040] Ratas macho fueron usadas. Fueron anestesiadas con pentobarbital (50 mg/kg i.p.) y situadas en un aparato estereotáxico con el conjunto de barra incisiva superior 5 mm (locus coeruleus, LC) o 3,3 mm (núcleo basal de Meinert, NBM) por debajo de la línea interauditiva. Las lesiones fueron llevadas a cabo con un generador de lesión de radiofrecuencia a 60 °C en 10 seg. Un grupo correspondiente de ratas lesionadas de simulacro se efectuó. Los animales fueron individualmente tenidos en única jaula durante 6 meses después de las lesiones. Cinco meses después de la lesión, electrodos corticales fueron implantados. Los animales fueron enjaulados en una cámara, mantenidos a una temperatura constante de 22 °C y iluminados artificialmente durante 12 horas a diario. Antes del comienzo del experimento, a los animales se les dio un periodo de 1 día de aclimatación en la jaula de registro. Fueron cilindros plásticos altos en los que los animales tuvieron completa libertad de movimiento incluso cuando los cables de registro se unieron. Grabaciones ECoG fueron hechas continuamente durante un periodo de 22 horas/día, 15 min después de la instalación del animal o 15 min después de administración del fármaco.

40

45

[0041] Cuatro grupos de animales fueron estudiados (A1-4), y análisis estadístico (prueba T.  $p < 0,05$ ) fue realizado entre los diferentes grupos.

50

A1: 5 Animales lesionados, que han recibido 35 días después de lesión 3 mg/kg p.o. de compuesto A durante 5 días. Implementación de electrodos 5 meses más tarde. Registro de ECoG en el 22d y 23d días después de implantación.

A2: Igual que A1 pero tratado con vehículo en vez de compuesto A.

55

A3: S Igual que A1 pero con ratas de simulacro en vez de animales lesionados.

A4: Igual que A3 pero tratado con vehículo en vez de compuesto A.

60

## 2 Resultados

### 2.1 Ratas no lesionadas

65

[0042] 3, 10 y 30 mg/kg (mfu) p.o., 3, y 10 mg/kg (fu) p.o., y 1, 3, y 10 mg/kg (mfu) s.c. hizo inducir cambios significativos en el ritmo nictemeral de las ratas en una manera dependiente de dosis.

[0043] A 3 mg/kg p.o., compuesto A reduce duración de sueño REM durante las primeras 4 horas. El sueño tradicional también fue reducido. Un aumento en la vigilia fue observado durante este periodo. Compuesto A retarda significativamente la aparición del sueño de onda lenta (SWS). Vigilia activa tendió a ser aumentado entre 0-4 y 7-11 horas y aumentó significativamente durante el último intervalo de registro, 18,75-23 horas.

5

[0044] A 10 mg/kg p.o., compuesto A tendió a aumentar tiempo de vigilia durante las primeras 6 horas, disminuyó sueño tradicional durante 3 horas y la duración de sueño REM se redujo significativamente durante varias horas. Entre 7-11 horas después de administración, compuesto A todavía aumentó significativamente el tiempo de vigilia y disminuyó duración de SWS. Durante el mismo intervalo de tiempo, el sueño REM también tendió a ser aumentado. Vigilia activa aumentó significativamente entre 0-4 horas después de administración. Además, compuesto A retardó fuertemente aparición de sueño REM, y tendió a retardar también aparición de SWS. A 30 mg/kg p.o., compuesto A retardó fuertemente ambos aparición de SWS y de sueño REM. Además, tiempo de vigilia aumentó y disminuyó duración de SWS y de sueño REM durante las primeras 4 horas de registro y además duración de sueño REM entre 4-7 horas después de administración. Todos los efectos fueron muy fuertes; la reducción de sueño REM duró aproximadamente 11 horas, el aumento de vigilia aproximadamente 9 horas.

10

15

[0045] A 1 mg/kg s.c., compuesto A redujo duración de sueño REM durante las primeras 2 horas y vigilia mejoró durante las primeras 4 horas.

20

[0046] A 3 y 10 mg/kg s.c., compuesto A indujo casi los mismos efectos como por administración oral.

[0047] Las dosis de fu en forma de sal de 3 y 10 mg/kg p.o evaluada tiene los mismos efectos en el ciclo de sueño-vigilia en ratas que la de la forma mfu.

25

## 2.2 Ratas lesionadas

[0048] 5 meses después de lesiones, el ciclo de sueño-vigilia de ratas fue muy perturbado en comparación con ratas de simulacro. Animales lesionados estuvieron más conscientes y tuvieron menos sueño tradicional.

30

[0049] En ratas lesionadas, el tratamiento de compuesto A indujo una reducción importante en las alteraciones debido a las lesiones; ambos efectos inducidos por las lesiones, aumento de vigilia y reducción de sueño tradicional son parcialmente evitados por compuesto A, y esto durante todos los periodos de registro.

35

## 3. Discusión

[0050] Los resultados del experimento con animales no lesionados demuestran que compuesto A retrasó sueño de REM y SWS, indujo una reducción de sueño REM, una reducción de sueño tradicional y un aumento de vigilia. La disponibilidad de efecto en esta prueba es buena, ya que la acción inducida por compuesto A es bastante similar por administración s.c. y p.o..

40

[0051] Los resultados del experimento con animales lesionados demuestran que compuesto A puede reducir anomalías de ciclo nictemerales inducidas por lesiones neuronales tales como las lesiones LC + NBM simultáneas, e indican que compuesto A puede mostrar un efecto correctivo varios meses después de su última administración.

45

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina en forma de base libre o de sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, en la preparación de una composición farmacéutica para tratamiento de un trastorno del sueño en un mamífero.
2. Uso según la reivindicación 1, donde [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina está en forma de base libre, de fumarato de hidrógeno, o de sal de fumarato.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, donde el mamífero es humano.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, donde el trastorno de sueño es al menos uno de: somnolencia excesiva, somnolencia excesiva (ES) asociada a narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS), *jet lag* o trastornos de vigilia como consecuencia de *jet lag*, hipersomnia, trastorno de comportamiento REM, insomnio, parasomnia, dilema de diagnóstico relacionado con el sueño, apnea del sueño asociada a trastornos neurológicos, trastorno del sueño por turnos de trabajo (SWSD), síndrome de Kleine-Levin, trastornos de sueño/vigilia en sujetos ciegos y un trastorno del sueño inducido por heridas neurológicas, anomalías, lesiones, o cirugía.
- 20 5. Uso según la reivindicación 3, donde el trastorno del sueño está asociado con al menos una enfermedad del sistema nervioso seleccionada del grupo que consiste en: esclerosis múltiple y trastorno de estrés postraumático.
6. Uso según la reivindicación 3, donde el trastorno del sueño está asociado con al menos un trastorno psiquiátrico seleccionado del grupo que consiste en: manía, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar y esquizofrenia.
- 25 7. Uso de [2-(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina en forma de base libre o de sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, en la preparación de una composición farmacéutica para la modulación de la cantidad y/o tiempo de vigilia y sueño en un mamífero.