

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2005 E 05717501 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2012 EP 1727543**

54 Título: **Utilización del 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin14-ol para tratar y/o prevenir las depresiones mayores**

30 Prioridad:

30.01.2004 FR 0400905

08.04.2004 FR 0403694

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.11.2013

73 Titular/es:

MARCO POLO PHARMACEUTICALS (100.0%)

215, rue du Faubourg Saint Honoré

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

PUJOL, JEAN-FRANÇOIS y

WEISSMANN, DINAH

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 430 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización del 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin14-ol para tratar y/o prevenir las depresiones mayores.

5 La invención tiene por objeto una nueva aplicación terapéutica del 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin14-ol para el tratamiento de las depresiones mayores en el ser humano, en particular para el tratamiento de pacientes resistentes a los tratamientos antidepressivos clásicos.

10 La depresión es uno de los trastornos psicológicos más frecuentes. En Francia, el porcentaje de personas con depresión es del 14,9%, de los cuales cerca de una tercera parte no está tratado médicamente. Una mujer de cada cinco estaría afectada.

15 La frecuencia de la depresión declarada se ha multiplicado por 6 desde 1970. Entre 1992 y 1997, el porcentaje de personas con depresión ha aumentado particularmente en los jóvenes de 20 a 29 años (+ del 65%), que han sido afectados al mismo tiempo por un aumento del 20% de paro.

El riesgo de presentar una depresión mayor durante su vida varía, según los estudios, del 10% al 25% para las mujeres y del 5% al 12% para los hombres.

20 La depresión mayor constituye una de las categorías de depresiones catalogadas en el DSM IV (clasificación americana de los trastornos mentales), y se caracteriza por los síntomas que presenta. En particular, la depresión mayor, antes denominada depresión melancólica, se distingue de los demás grupos clínicos tales como los estados depresivos reaccionales, las depresiones debidas al agotamiento, las depresiones relacionadas con el entorno (depresión del niño, de la mujer embarazada, de la persona mayor) o las depresiones estacionales.

25 Por lo tanto, es particularmente indispensable encontrar unos tratamientos mejor adaptados a este tipo de depresión, teniendo en cuenta que algunos pacientes no responden a los antidepressivos clásicos.

30 Los derivados de la 20,21-dinoreburnamenina, entre ellos el 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin14-ol, son ya conocidos por sus propiedades vasodilatadoras, en particular cerebrales y por su actividad en la regulación de la tirosina hidroxilasa en el *locus coeruleus* (Bourde *et al.*, Neurochem. Int., 23 (6), 567-574, 1993). Se utilizan en las vasculopatías cerebrales y todos los síndromes provocados por una alteración de la circulación cerebral.

35 Estos derivados, así como su primera aplicación terapéutica conocida, se han descrito en la solicitud de patente FR 2 381 048, publicada el 15 de septiembre de 1978. Esta solicitud de patente es objeto de una solicitud de certificado de adición FR 2 433 528 publicada el 14 de marzo de 1980.

40 Más particularmente, la solicitud FR 2 381 048 describe los derivados de la 20,21-dinoreburnamenina y su procedimiento de preparación. Se describen asimismo las propiedades farmacológicas de estos compuestos: estos compuestos son unos oxigenantes y vasorreguladores cerebrales de gran valor, que conllevan en particular un aumento del flujo cerebral a nivel de la microcirculación cerebral.

45 Por otra parte, la solicitud FR 2 433 528 describe el procedimiento de preparación de un isómero particular derivado de la 20,21-dinoreburnamenina, y el isómero obtenido mediante este procedimiento.

La solicitud WO 89/04830, publicada el 1 de junio de 1989, describe nuevos derivados sustituidos de la 20,21-dinoreburnamenina, su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamento, en particular como antidepressivo.

50 La depresión es un estado psíquico patológico que asocia una modificación penosa del estado de ánimo y una disminución de la actividad intelectual y motora. Es un estado mórbido, más o menos duradero, caracterizado por la tristeza y una disminución del tono energético.

Los principales síntomas que permiten diagnosticar una depresión en una persona son los siguientes:

- 55
- estado de ánimo depresivo,
 - disminución marcada del interés o del placer,
 - trastornos de la alimentación,
 - trastornos del sueño,

60

 - agitación o disminución psicomotora,
 - fatiga o pérdida de energía,
 - autodesvalorización o sentimiento de culpabilidad excesivo,
 - disminución de la aptitud para pensar o concentrarse o indecisión,
 - pensamientos mórbidos (en el 60% de los casos),

65

 - pensamientos suicidas (en el 15% de los casos).

Entre los factores causantes de la depresión, se pueden citar:

1/ El factor hereditario

- 5 Las personas cuyos parientes cercanos sufren o han sufrido de una depresión son más susceptibles de resultar afectados. Tienen un 15% de riesgo de desarrollar una depresión mientras que las personas cuyos parientes cercanos no son depresivos tienen sólo del 2 al 3% de riesgo de desarrollar una.

2/ El factor bioquímico

- 10 Las investigaciones actuales sobre la depresión se basan en los neurotransmisores. Así, se ha podido observar que una deficiencia o un desequilibrio de la serotonina conlleva una pérdida de sueño así como una disminución del apetito. Pero también que una reducción de la noradrenalina influye sobre la pérdida de energía, la falta de placer.

15 3/ Los factores relacionados con el entorno

- Los niños que han vivido la pérdida de un ser querido, como sus padres, son más propensos a desarrollar depresiones más adelante en su vida. Las dificultades en las relaciones, los problemas de comunicación así como los conflictos familiares, profesionales u otros, pueden también contribuir a la soledad, a la alienación y desembocar en la depresión. Las dificultades financieras y otras tensiones pueden asimismo tener un impacto importante.

No se deben olvidar los factores estacionales: el porcentaje de depresión es más elevado durante los meses en los que las horas de sol son más reducidas.

25 La técnica anterior conoce dos grandes tipos de tratamientos para la depresión.

El tratamiento farmacológico con los antidepresivos, indicados en todas las formas de depresiones. Actúan sobre el equilibrio de los neurotransmisores.

30 Los antidepresivos son eficaces en el 75% de las personas que sufren depresión severa.

Las psicoterapias: acaban ayudando a los enfermos pero no pueden actuar como único tratamiento.

35 Existen otras formas de tratamientos, como las terapias comportamentales y cognitivas (se refiere sobre todo a las depresiones neuróticas), la sismoterapia o electrochoque (utilizado como último recurso).

La evolución de la depresión es muy variable y depende de numerosos parámetros: etiología, personalidad del sujeto, etc.

40 Fuera de cualquier tratamiento, ocurre comúnmente que la depresión dura 6 meses o incluso más, teniendo en algunos casos, como final extremo, el suicidio. Hasta el 15% de los sujetos que presentan un trastorno depresivo mayor severo se suicidan.

45 La depresión se puede diagnosticar mediante los criterios del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, American Psychiatric Association Publisher; Washington DC); el DSM IV es una referencia de diagnóstico y de estadística de los trastornos mentales elaborado por la American Psychiatry Association.

50 Según los criterios del DSM IV, la depresión mayor (denominada también MDD por "Major Depressive Disorders") se distingue en particular de los trastornos distímicos ("depresión menor") caracterizados por una depresión crónica pero menos severa que la depresión mayor y cuyo episodio puede durar por lo menos dos años, episodio que puede conducir a una depresión mayor en más de una tercera parte de los casos.

55 Según los criterios del DSM IV, la depresión mayor, que es la forma severa y la más común de la depresión y para la cual sólo del 10 al 25% de los pacientes buscan un tratamiento, se caracteriza por uno o varios episodios de cambio del estado de ánimo o de pérdida de interés de por lo menos dos semanas acompañada de por lo menos cuatro síntomas adicionales de depresión; estos últimos síntomas pueden ser, por ejemplo, un cambio del apetito, del peso, del sueño, o de la actividad psicomotora; una disminución de la energía, un sentimiento de desvalorización o de culpabilidad, una dificultad para pensar, para concentrarse, para tomar decisiones o bien unos pensamientos recurrentes de muerte, o la ideación de proyectos o de tentativas de suicidio.

60 Para poder caracterizar un episodio depresivo mayor, un síntoma debe estar o bien presente recientemente, o bien haber empeorado comparado con el estado de la persona durante un episodio anterior. Los síntomas deben persistir durante la mayor parte del día, casi todos los días, durante por lo menos dos semanas consecutivas. Este episodio debe estar acompañado de una angustia significativa desde un punto de vista clínico o de un empeoramiento del funcionamiento social u ocupacional. En algunas personas que tienen unos episodios más benignos, el funcionamiento puede parecer normal, pero necesita un esfuerzo particularmente pronunciado.

Por definición, un episodio depresivo mayor no se debe a los efectos fisiológicos directos de un abuso de droga (por ejemplo, en un contexto de síndrome/abstinencia durante intoxicación con alcohol o cocaína) ni a los efectos secundarios durante medicaciones o tratamientos (por ejemplo los esteroides), ni a la exposición a una toxina. De manera similar, el episodio no se debe a los efectos fisiológicos directos de un estado médico de manera general (por ejemplo el hipertiroidismo).

Entre las depresiones mayores, se pueden citar las depresiones resistentes al tratamiento con antidepresivos clásicos (denominados TRD por "Treatment Resistant Depression"). Parece, en efecto, que del 30 al 46% de los pacientes deprimidos muestran una respuesta parcial o ninguna respuesta a los antidepresivos (Fava *et al.*, *Psychiatry Clin. North Am.*, 19,2:179-200,1996).

Los antidepresivos clásicos comercializados actual y habitualmente pertenecen a las clases principales siguientes:

- antidepresivos tricíclicos (TCA),
- los inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) (MAOI),
- los inhibidores selectivos de recaptura de la serotonina (SSRI),
- los inhibidores de recaptura de la noradrenalina y de la serotonina (SNDR),
- los antidepresivos selectivos de la serotonina y de la noradrenalina (NASSA),
- los moduladores del receptor a la serotonina.

Las depresiones resistentes al tratamiento (TRD) representan una forma más incapacitante y crónica de MDD (Kornstein *et al.*, *J. Clin. Psychiatry*, 62, supl. 16:18-25, 2001). Según el modelo propuesto por Thase *et al.* (*J. Clin. Psychiatry*, 58, supl. 13:23-29,1997), los estados de la TRD pueden ser evaluados de esta manera:

- Estado I: Fracaso en por lo menos un ensayo adecuado de un antidepresivo de una clase mayor;
- Estado II: Fracaso del estado I más fracaso en un ensayo adecuado de un antidepresivo de una clase diferente de la utilizada en el estado I;
- Estado III: Fracaso del estado II más fracaso de un ensayo adecuado de un antidepresivo tricíclico;
- Estado IV: Fracaso del estado III más fracaso en un ensayo adecuado de un inhibidor MAO; y
- Estado V: Fracaso del estado IV más fracaso en un tratamiento por terapia más electrochoque bilateral (ECT).

El Massachusetts General Hospital (MGH Boston) ha determinado un método para clasificar el proceso TRD a partir de:

- Unidad 1: ninguna respuesta para cada ensayo a un antidepresivo comercial que genera un resultado global de resistencia (1 punto por ensayo) (por lo menos 6 semanas de una dosis adecuada de antidepresivo);
- Unidad 2: optimización de la dosificación, optimización de la duración y aumento/combinación de cada ensayo (basados en el MGH o el cuestionario de respuesta al tratamiento antidepresivo) (0,5 puntos por ensayo y por optimización/estrategia); y
- Unidad 3: el ECT aumenta el total de 3 puntos.

Se puede señalar el hecho de que la TRD es un evento relativamente común en la práctica clínica, con más del 50 al 60% de pacientes que no realizan las respuestas adecuadas después de un tratamiento antidepresivo.

Entre estas depresiones mayores, se pueden citar también los trastornos depresivos recurrentes mayores (denominados también MRDD por "Major Recurrent Depressive Disorders"), trastornos que están asociados a unos episodios hipomaniacos.

La gravedad de estos trastornos depresivos, de la forma ligera a severa, puede ser evaluada por medio de escalas numéricas clásicas y validadas, tal como la escala HAMD ("Hamilton Depression Scale") o también la escala MADRS ("Montgomery and Asberg Depression Rating Scale"), que son las más utilizadas. Según estas escalas, una depresión se considerará como severa si sus síntomas llegan a una puntuación superior a 26 para la escala HAMD o a 35 para la escala MADRS.

Los trastornos del sueño afectan a una parte aún más importante de la población. Se valora en por lo menos el 20% el porcentaje de la población que sufre de trastornos del sueño en Europa, en los Estados Unidos o en Australia. Dos estudios que se basan en amplias muestras de la población francesa encuentran un porcentaje de prevalencia del 22%. Un francés de cada 6 se queja de su sueño (cerca de 9 millones).

Se asiste, con la edad, a un agravamiento y a una cronicidad de la desorganización del sueño. Del 60 al 70% de los consumidores de hipnóticos y de ansiolíticos tienen más de 40 años. Sin embargo, poco se sabe la gravedad del insomnio en el niño, basándose las encuestas generalmente en la apreciación de los padres, que subestiman los trastornos. Un cuestionario de sueño dirigido a los adolescentes de 16 a 19 años ha podido demostrar que el 14% de ellos tenía dificultades para dormir, el 8% insomnios nocturnos frecuentes y el 6% insomnios también matinales.

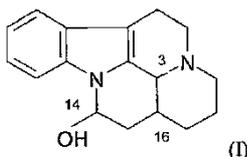
Así, se necesita poder disponer de compuestos capaces de tratar los trastornos de una depresión mayor en un paciente o tratar unos pacientes "TRD" que padecen depresión, en particular mayor, que son resistentes al tratamiento con los antidepresivos clásicos como los citados anteriormente, y/o prevenir el tratamiento de los trastornos del ciclo vigilia-sueño.

Este es justamente el objeto de la invención descrita y reivindicada a continuación.

Se ha descubierto de manera sorprendente que la utilización del 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol, denominado en la presente memoria BC19 cuando está en forma de una mezcla racémica, permitía tratar a los pacientes que padecen depresión mayor y/o TRD y/o para prevenir el tratamiento de los trastornos del ciclo vigilia-sueño.

Por otra parte, se ha descubierto también de manera sorprendente que la utilización del 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol permitía hacer sensible a los tratamientos antidepresivos clásicos a los pacientes con depresión mayor que eran resistentes a estos tratamientos.

La invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I)



o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento o a la prevención de las depresiones mayores (MDD).

Preferentemente, dichos trastornos del ciclo vigilia-sueño se seleccionan de entre la narcolepsia, la hipersomnia, el estado crónico de hipovigilia.

En otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento o a la prevención de pacientes que padecen depresión y que resisten parcial o totalmente a los tratamientos mediante los antidepresivos clásicos (pacientes que padecen TRD), como los antidepresivos que pertenecen a la clase de los antidepresivos tricíclicos (TCA), los inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), los inhibidores selectivos de recaptura de la serotonina (SSRI), los inhibidores de recaptura de la noradrenalina y de la serotonina (SNDRI), los antidepresivos selectivos de la serotonina y de la noradrenalina (NASSA) o los moduladores del receptor de la serotonina.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento o a la prevención de pacientes que padecen depresión mayor y que resisten parcial o totalmente a los tratamientos mediante los antidepresivos clásicos (pacientes que padecen MDD y TRD).

En un aspecto particular, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, caracterizada porque la depresión mayor es una depresión de tipo bipolar según la nomenclatura del DSM IV, en particular un trastorno depresivo recurrente mayor (MRDD).

En un aspecto particular, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, caracterizada porque la gravedad de la depresión, cuando se evalúa mediante la escala HAMD ("Hamilton Depression Scale") tiene una puntuación superior a 26 o mediante la escala MADRS ("Montgomery and Asberg Depression Rating Scale") tiene una puntuación superior a 35.

Aún en otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a hacer sensibles a los tratamientos antidepresivos clásicos a los pacientes que padecen depresión mayor que resisten a estos tratamientos.

Por sales de adición farmacéuticamente aceptables, se pueden citar en la presente memoria como ejemplo las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, en particular las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glicoxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcoildisulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, el ácido α,β -etanodisulfónico, y los ácidos arilmonosulfónicos, tales como el ácido benzenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos, siendo mencionadas estas sales sólo a título ilustrativo pero sin constituir una limitación.

El compuesto de fórmula (I) se caracteriza por dos formas enantioméricas 3α y 16α , y se caracteriza para cada uno de estos enantiómeros por un par de diastereoisómeros según la configuración del carbono 14:

- el par (3α , 14α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol y (3α , 14β) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol; y
- el par (14α , 16) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol y (-) (14β , 16α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol.

Se han medido los poderes rotatorios, lo cual ha permitido determinar las señales (+) y (-) atribuidas a cada isómero.

Los diferentes compuestos están descritos en la figura 1 del artículo publicado por Bourde *et al.* (Neurochem Int., 23:567-574, 1993).

La invención tiene por lo tanto por objeto según un aspecto particular, la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de una mezcla racémica u ópticamente activa.

La invención tiene además por objeto la utilización según la presente invención, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- a) (3α) (\pm) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol; y
- b) (16α) (\pm) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol,

y porque la mezcla de los dos diastereoisómeros (+) y (-) presentes en estos compuestos a) y b) está en proporción equimolar o no.

La invención tiene asimismo por objeto la utilización según la presente invención, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- a) (3α , 14α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol;
- b) (3α , 14β) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol;
- c) (14α , 16α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol; y
- d) (14β , 16α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol.

De manera más particular, la invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención, para la preparación de una composición farmacéutica administrable por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o por cualquier vía que permita obtener un efecto antidepresivo según la presente invención, o hacer sensibles a los tratamientos antidepresivos clásicos a los pacientes que padecen depresión mayor que eran resistentes a estos tratamientos.

Las sustancias activas de las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar en cualquier forma galénica oral habitual que comprende comprimidos, cápsulas y preparaciones líquidas tales como unos elixires y unas suspensiones que contienen diversas sustancias que disimulan la coloración, el sabor y la estabilización.

Para realizar las formas galénicas orales según la invención, la sustancia activa puede ser mezclada con diversas materias convencionales tales como el almidón, el carbonato de calcio, la lactosa, la sacarosa y el fosfato dicálcico para facilitar el proceso de encapsulación. El estearato de magnesio, como aditivo, proporciona una función útil de lubricante si es necesario.

Las sustancias activas de las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser disueltas o puestas en suspensión en un líquido estéril farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril o una mezcla de estos dos líquidos. Preferentemente, dicho líquido es apropiado para la inyección parenteral.

5 Cuando la sustancia activa es suficientemente soluble, se puede disolver en una disolución salina normal tal como un líquido estéril farmacéuticamente aceptable; si es insuficientemente soluble, se puede disolver en las disoluciones acuosas de un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol. El propilenglicol acuoso que contiene del 10 al 75% en peso de glicol es generalmente apropiado. En otros ejemplos, otras composiciones pueden ser obtenidas dispersando la sustancia activa de concentrado muy fino en la disolución carboximetilica acuosa de celulosa de almidón o de sodio, o en un aceite apropiado, por ejemplo aceite de cacahuete.

10 Unas composiciones farmacéuticas líquidas tales como las disoluciones o las suspensiones estériles pueden ser utilizadas para la inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitarias, por ejemplo de comprimidos o de cápsulas. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis de unidad que contienen unas cantidades apropiadas de la sustancia activa; las dosis unitarias pueden ser las composiciones envasadas, por ejemplo polvos, frascos o ampollas. La cantidad de la sustancia activa en una dosis de unidad de composición se puede modificar o ajustar en 2 mg o menos, en 50 mg o más, según la necesidad particular y la actividad de la sustancia activa.

20 La dosis oral recomendada de 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol para el ser humano puede ser de 20 a 60 mg/día, y esta dosis se puede administrar en dos o tres dosis separadas, preferentemente durante una comida. La mayoría de los pacientes melancólicos resistentes responde a la dosis de 20 mg/día, pero pueden ser necesarios 40 mg, incluso 60 mg.

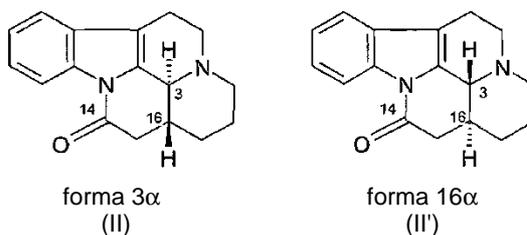
25 El experto en la materia sabe asimismo que las vías de administración de los compuestos según la presente invención pueden cambiar de manera significativa. Además de otras administraciones por vía oral, se pueden favorecer unas composiciones de liberación prolongada. Otras vías de administración pueden comprender, pero sin limitarse a las mismas, las inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales, a los implantes subcutáneos, tanto como las administraciones bucales, sublinguales, transdérmicas, tópicas, rectales e intranasales.

30 Según un modo particular de realización, la invención tiene por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, caracterizada porque la dosis diaria es de 20 a 60 mg en el adulto.

35 El especialista podrá determinar la dosis adecuada relativa a cada paciente; esta dosis podrá variar en función de la edad, del peso y de la respuesta al tratamiento de un paciente dado. Los ejemplos de dosis anteriores son representativos de la media. Sin embargo, es posible administrar unas dosis más o menos importantes con respecto a esta media.

Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I):

40 Según la invención, los compuestos tales como los definidos por la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes a partir del tratamiento de los compuestos ópticamente activos de fórmula (II)



50 por un agente reductor; se obtienen los dos pares de diastereoisómeros [(3 α , 14 α), (3 α , 14 β)] y [(14 α , 16 α), (14 β , 16 α)] de fórmula (I), o sus mezclas, y se trata, si se desea, el producto de reacción mediante un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

55 Los productos de fórmula (II) y (II') se pueden preparar por ejemplo como se indica en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 190 113.

La mezcla racémica de los compuestos de fórmula (II) puede ser separada mediante desdoblamiento.

60 Mediante la reducción de uno de los dos enantiómeros de fórmula (II), se puede obtener un par de diastereoisómeros (\pm) de fórmula (I) o unas mezclas en proporciones muy variables de los dos diastereoisómeros. El experimento descrito en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 623 503 muestra que se obtiene prácticamente sólo uno de los dos diastereoisómeros (véase el ejemplo B).

Los compuestos de fórmula (II) utilizados pueden estar en forma racémica u ópticamente activa.

El o los compuestos de reducción de fórmula (I) obtenidos a partir del producto de fórmula (II) lo son evidentemente en la forma estereoquímica correspondiente.

5 Los compuestos de fórmula (II) se pueden utilizar en forma de una de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos. Si este es el caso, se pueden obtener los productos de fórmula (I) en forma salificada o no según las condiciones de realización elegidas.

10 Las mezclas racémicas u ópticamente activas de los compuestos de fórmula general (I) pueden asimismo ser preparadas como se indica en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 381 048 y en la solicitud de certificado de adición francesa publicada con el número FR 2 433 528.

15 En unas condiciones preferidas de aplicación de la invención, el procedimiento descrito anteriormente se realiza de la manera siguiente.

20 El agente reductor utilizado puede ser un hidruro, en particular un hidruro mixto, tal como, por ejemplo, el hidruro mixto de litio y de aluminio, el dietilhidruro de sodio y de aluminio, el hidrobórulo de sodio, el hidrobórulo de litio, el hidruro de diisobutil-aluminio.

La reacción de reducción se realiza en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes tales como, por ejemplo, un éter como el éter etílico, el tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático como el tolueno, el benceno, el xileno.

25 La reacción de reducción se puede realizar a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del medio de reacción. Se realiza ventajosamente a temperatura ambiente.

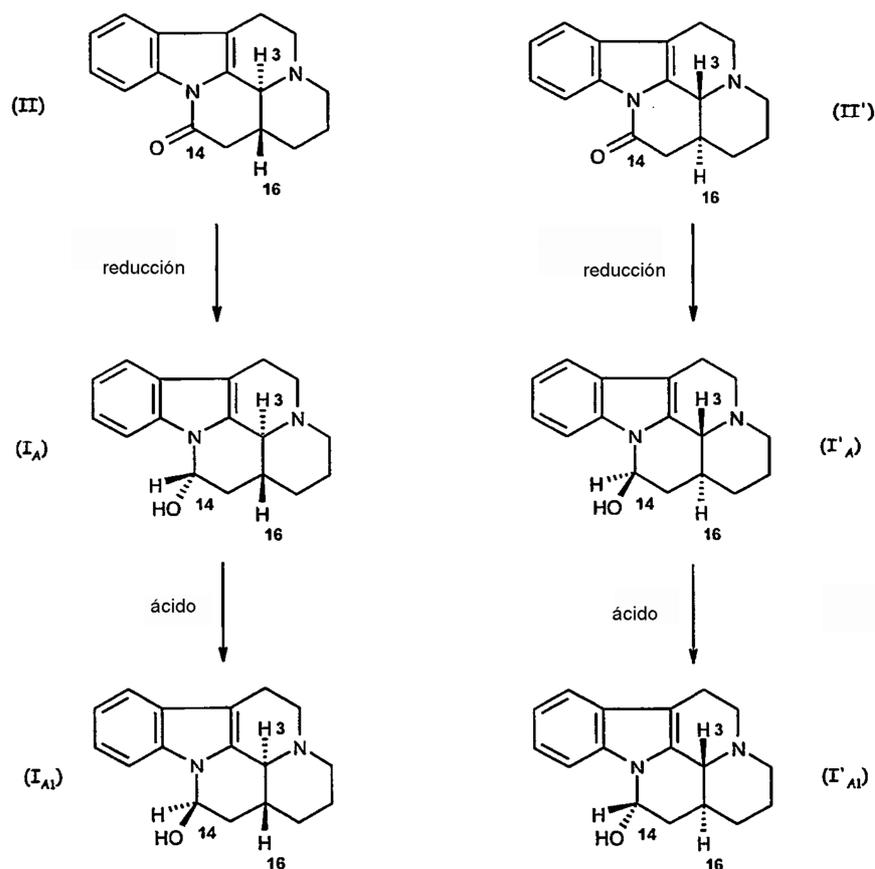
30 En el caso de la utilización como agente reductor de un hidruro metálico, el compuesto de fórmula (I) se libera del complejo formado de manera intermedia con el hidruro, según la práctica habitual, añadiendo una disolución acuosa alcalina tal como, por ejemplo, una disolución de hidróxido de sodio.

La reducción del compuesto (II) *trans* 3 α puede conducir al compuesto (+) (3 α , 14 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin 14-ol.

35 La reducción del compuesto (II') *trans* 16 α puede conducir al compuesto (-) (14 β ,16 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin 14-ol.

40 Se pueden tratar estos compuestos mediante un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico para obtener respectivamente las formas (-) (3 α , 14 β) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin 14-ol y (+) (14 α , 16 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin 14-ol mayoritarias (véase el esquema a continuación y la figura 2).

45 Esquema que representa la vía general de síntesis de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II) (compuestos de fórmula (II) descritos en el documento de patente belga publicado con el nº BE 764166)



El aislamiento de uno o de otro de los diaestereoisómeros de sus mezclas se puede realizar mediante unos métodos habituales: cromatografía, cristalización directa, solubilización diferencial tal como por ejemplo la solubilización diferencial en el tolueno en caliente.

Las leyendas de las figuras y los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la invención sin limitar de ninguna manera su alcance.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Representación de las cuatro formas presentes en la mezcla racémica BC19 en disolución ácida.

Como se indica, estas cuatro formas corresponden a dos pares de diaestereoisómeros que presentan la configuración 16α o bien la configuración 3α. No hay transformación espontánea posible de la configuración 3α (a la izquierda) hacia la configuración 16α (a la derecha).

Figura 2: Representación de la reacción que permite obtener el diaestereoisómero (3α, 14β) a partir del (3α, 14α) y el diaestereoisómero (14α, 14α) a partir del (14β, 14α) bajo la acción de un ácido.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimientos de preparación de los compuestos según la invención

Ejemplo A: Procedimientos de preparación de las mezclas racémicas tales como el BC19 u ópticamente activas de la invención

Las mezclas racémicas u ópticamente activas de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar en particular como se indica en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 381 048 y en la solicitud de certificado de adición francesa publicada con el número FR 2 433 528.

Ejemplo B: Procedimientos de preparación de los diaestereoisómeros de la invención

Los diaestereoisómeros (3α, 14α), (3α, 14β), (14α, 16α) y (14β, 16α) de fórmula (I) según la invención se pueden obtener como se describe en la patente francesa publicada con el número FR 2 623 503. Dichos procedimientos se

describen brevemente a continuación.

Ejemplo B1: (14 β , 16 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (I'_A)

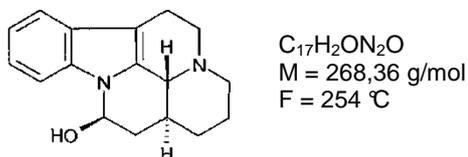
- 5 Se disuelven 10,8 g de (16 α) (+)20,21-dinoreburnamenin-14 (15H)-ona en 110 ml de tolueno anhidro, se añaden en diez minutos, bajo atmósfera inerte, 18,9 ml de dihidruro de dietil-aluminio-sodio al 25% en el tolueno y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se hidroliza añadiendo 20 ml de sosa 5N y se calienta a 90°C durante dos horas. Se destila el tolueno y simultáneamente se introducen 100 ml de agua. Se lleva a temperatura ambiente, se escurre el producto obtenido, se lava con agua, se seca a presión reducida y se recuperan 10,7 g de producto
10 esperado, que recristaliza en el metanol y funde a 254°C- $[\alpha]_D = -36^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,6% DMF).

Dicroísmo circular (dioxano):

- 15 Max. 225 nm $\Delta\epsilon = -8$
Max. 237 nm $\Delta\epsilon = +9,5$
Max. 280 nm $\Delta\epsilon = -2$

Espectro RMN ¹H (piridina) 250 MHZ (ppm): 5,78 (H llevado por el C₁₄). Estructura posible con OH ecuatorial, OH axial no detectado

20



Ejemplo B2: (3 α , 14 α) 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (I_A)

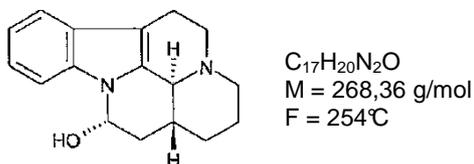
- 25 Se opera como en el ejemplo 1 a partir de 15 g de (3 α)(-)(20,21-dinoreburnamenin-14(15H)-ona y se obtienen 15 g de producto esperado que contiene muy poco producto que tiene el OH axial. Después de la recristalización en el metanol, se obtiene el producto que se funde a 254°C.

$[\alpha]_D = +32,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1% DMF).

30 Dicroísmo circular (dioxano):

- 35 Max. 227 nm $\Delta\epsilon = +10$
Max. 238 nm $\Delta\epsilon = -10$
Max. 288 nm $\Delta\epsilon = +2$

Espectro RMN ¹H (piridina) 250 MHZ δ (ppm): 5,79 (H llevado por el C₁₄). Estructura posible con OH ecuatorial, OH axial no detectado



40 Ejemplo B3: (14 α , 16 α) 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (I'_{A1})

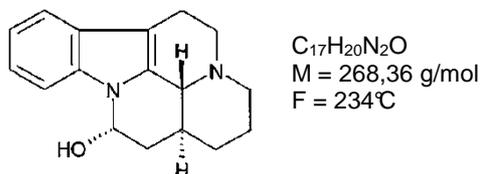
- Se suspenden 2,75 g del producto obtenido en el ejemplo 1 en 55 ml de ácido clorhídrico 2N y se calienta durante una hora y treinta minutos a 50°C. Se añaden a la disolución obtenida 55 ml de agua helada y se lleva a un pH alcalino añadiendo 10 ml de amoníaco 22 Bé y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se escurre el precipitado, se lava con agua, se seca a 50°C bajo presión reducida y se obtienen 2,75 g de producto (mezcla OH axial y ecuatorial). Se cromatografía este último a presión, sobre sílice, eluido mediante una mezcla de acetato de etilo - metanol - amoníaco (97-3-0,3). Se obtienen 1,70 g de producto (OH axial). F = 234°C.

50 $[\alpha]_D = +150^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% DMF).

Dicroísmo circular (dioxano):

Max. 230 nm $\Delta\epsilon = +19$
 Max. 290 nm $\Delta\epsilon = -1,75$

- 5 Espectro RMN ^1H (piridina) 250 MHz δ (ppm): 6,26 (H llevado por el C₁₄). Estructura posible con OH axial, OH ecuatorial no detectado.



Ejemplo B4: (3 α , 14 β) 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (I'A)

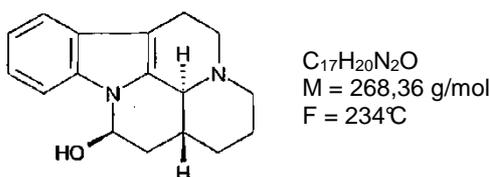
- 10 Se opera como en el ejemplo 3 partiendo de 13,3 g de producto obtenido en el ejemplo 2 y se obtienen 7,7 g de producto (OH axial). F = 234°C

$[\alpha]_D = -152,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1% DMF).

- 15 Dicroísmo circular (dioxano):

Max. 228 nm $\Delta\epsilon = -20$
 Max. 290 nm $\Delta\epsilon = +1,5$

- 20 Espectro RMN ^1H (piridina) 250 MHz δ (ppm): 6,23 (H llevado por el C₁₄). Estructura posible con OH axial, OH ecuatorial no detectado.



Ejemplo 2: Formas farmacéuticas

- 25 a) Comprimidos: se prepararon unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente: 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (BC19): 30 mg

30 Excipiente c.s. para un comprimido (detalle del excipiente: lactosa, almidón de trigo, almidón tratado, almidón de arroz, estearato de magnesio, talco)

- b) Cápsulas: se prepararon unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol (BC19): 30 mg

35 Excipiente sacarosa (115 mg/cápsula), almidón, ácido esteárico, lactosa, talco, goma laca, povidona, polímeros metacrílicos.

Ejemplo 3: Estudio farmacológico: determinación de la toxicidad aguda del BC19 o 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol

La toxicidad aguda se determina sobre unos lotes de 10 ratones machos y hembras, de 20-22 g de peso, en ayunas desde la víspera por la noche.

- 45 El producto se administra por vía intravenosa, en disolución en suero fisiológico, adicionado con algunas gotas de ácido clorhídrico (los productos a ensayar están entonces en disolución clorhídrica).

50 La mortalidad se anotó diariamente durante una semana. Las dosis letales 50 (DL 50) se han determinado mediante el método de Lichfield J.T. et Wilcoxon F. (J. Pharm. Exp. Therap. 96:99, 1949). Los resultados obtenidos no han demostrado ninguna toxicidad del compuesto BC19 a las dosis eficaces.

Ejemplo 4 (comparativo): Aplicación del BC19 o 14-15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin-14-ol al tratamiento de los trastornos del ciclo vigilia-sueño

5 Los datos anatómicos presentados en la tabla 1 siguiente se obtuvieron tres días después de una inyección única o después de un tratamiento secuencial de cinco inyecciones a razón de una inyección cada tres días. Las células inmunopositivas para la tirosina hidroxilasa (TH) y las fibras que contienen la noradrenalina se identificaron mediante inmunocitoquímica en las zonas del cerebro examinadas. Los registros del sueño se realizaron sobre un grupo de diez ratones Balb/c. El electroencefalograma de cada animal se registró continuamente durante cinco días para la adquisición de los datos basales del ciclo vigilia-sueño. Se trataron después cinco animales mediante cinco inyecciones en IP cada tres días a partir del día 5 hasta el día 17 del experimento. Los otros cinco animales recibieron en el mismo momento una inyección de vehículo. Al final de la última inyección, todos los ratones han sido privados de sueño durante 6 horas y los registros duraron todavía 2 días consecutivos más para medir el efecto rebote de sueño REM total. En todos estos experimentos, la dosis de BC19 dada es de 20 mg/kg para cada inyección.

15

Tabla 1: Parámetros originales modificados por el tratamiento de ratón Balb/c consanguíneos.

Parámetros	Controles Balb/c	Balb/c tratados	Tratamientos
Número total de neuronas inmunopositivas para la TH en el LC	910 ± 22 (100 ± 2%)	1228 ± 24 (135 ± 3%)***	Sacrificio 3 días después de una única inyección en IP (20 mg/kg)
Número de neuronas en el tercio posterior de grupo de células que expresan la hipocretina en el hipotálamo	552 ± 40 (100 ± 7%)	671 ± 24 (121 ± 4%)**	Sacrificio 3 días después de una única inyección en IP (20 mg/kg)
Densidad de las fibras que contienen la noradrenalina ($\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$) en el córtex prefrontal	0,032 ± 0,002 (100 ± 7%)	0,050 ± 0,003 (156 ± 9%)	Tratamiento secuencial
Duración del sueño REM durante el periodo de recuperación (mn)			
Sin privación de sueño (controles)	73 ± 10 (100 ± 13%)		
Durante el periodo de recuperación (ratones privados)	74 ± 9 (101 ± 12%)	110 ± 8 151 ± 11***	

20

Estos resultados demuestran que el compuesto BC19, cuando se inyectaba a unos ratones Balb/c permitía:

25

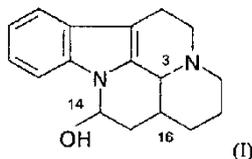
- restaurar el fenotipo noradrenérgico en una población significativa del locus coeruleus;
- restaurar la inervación noradrenérgica en el córtex prefrontal;
- restaurar el fenotipo hipocretina en una sub-población de neuronas del hipotálamo; e
- invertir la incapacidad de estos ratones de raza consanguínea para presentar un efecto rebote del sueño REM después de la privación de sueño (REM por "Rapid Eye Movement", siendo el sueño REM asimismo denominado sueño paradójico).

30

Así, este compuesto parece activo en el tratamiento de los trastornos del ciclo vigilia-sueño, que incluyen en particular la narcolepsia, la hipersomnia, y el estado crónico de hipovigilia.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula general (I)



5

para el cual el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16 son *trans*, pudiendo el radical hidroxilo en posición 14 estar por su parte en forma α o β ,

10 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a tratar y/o prevenir las depresiones mayores resistentes a los tratamientos.

15 2. Utilización de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a hacer sensibles a los tratamientos antidepresivos clásicos a los pacientes que padecen depresión mayor resistentes a estos tratamientos antidepresivos clásicos.

3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de una mezcla racémica u ópticamente activa.

20 4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- a) (3 α) (\pm) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol; y
- b) (16 α) (\pm) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol,

25

y en el que la mezcla de los dos diastereoisómeros (+) y (-) presentes en estos compuestos a) y b) está en proporción equimolar o no.

30 5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- a) (3 α , 14 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol;
- b) (3 α , 14 β) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol;
- c) (14 α , 16 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol; y
- d) (14 β , 16 α) 14,15-dihidro 20,21-dinoreburnamenin14-ol.

35

6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica se administra por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o por vía intramuscular.

40 7. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, según la cual se administran de 20 a 60 mg del compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables por día al paciente a tratar.

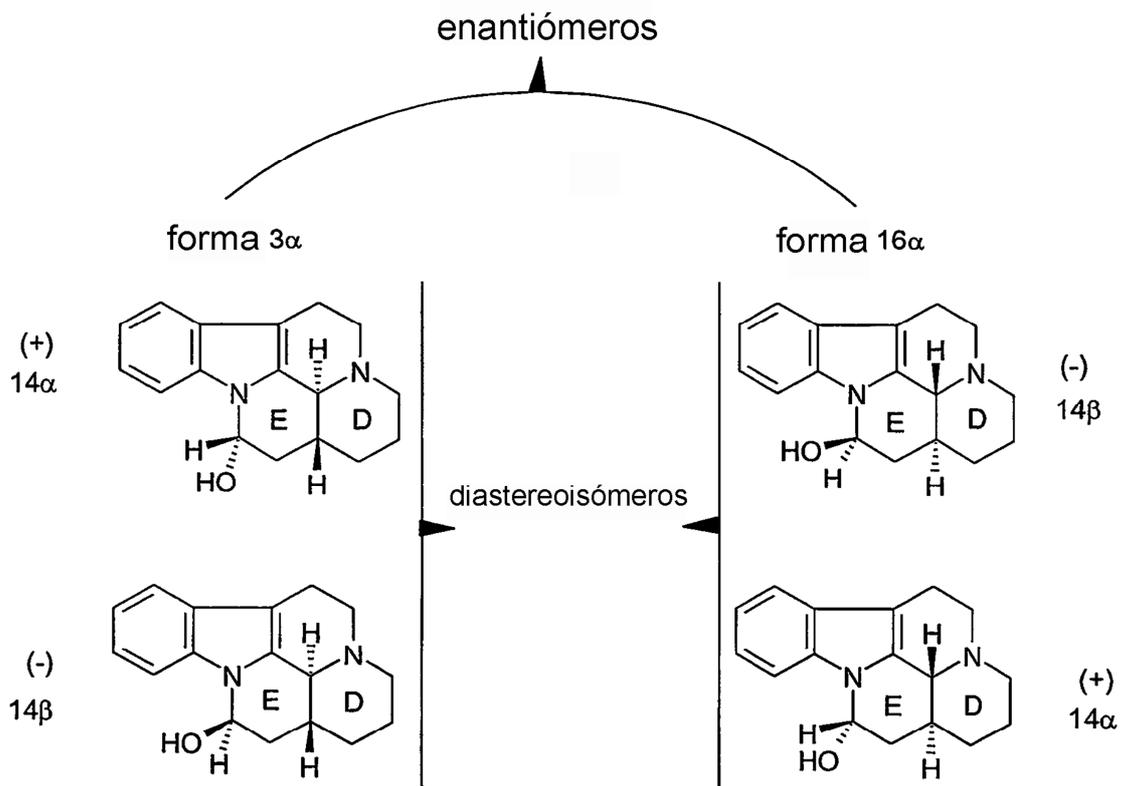


Figura 1

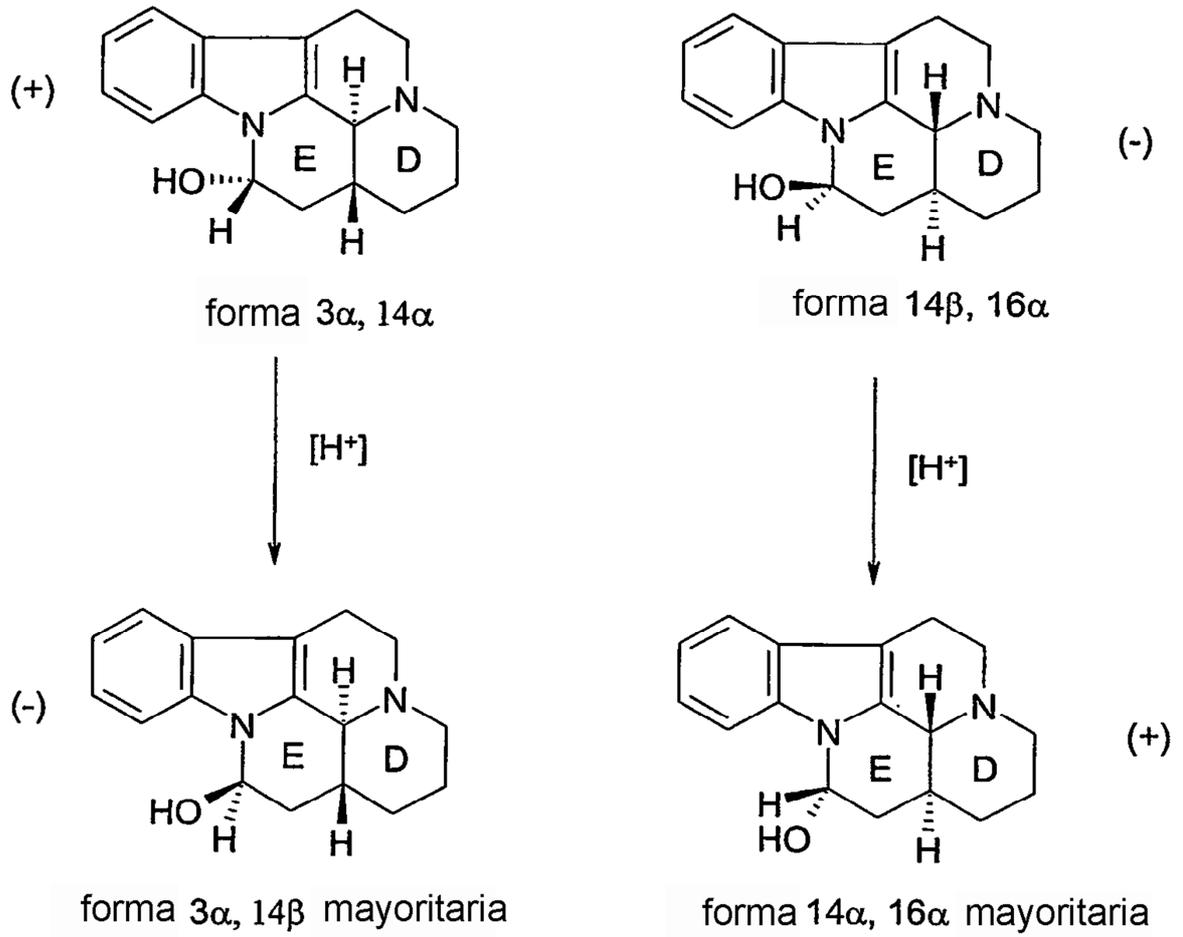


Figura 2