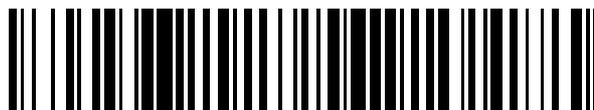


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 208**

51 Int. Cl.:

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2000** **E 05018762 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 1609505**

54 Título: **Uso de triazoles fluorados para el tratamiento de trastornos afectivos o de atención**

30 Prioridad:

01.03.1999 US 259910

01.03.1999 US 259911

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

03.02.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHMUTZ, MARKUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 441 208 T3

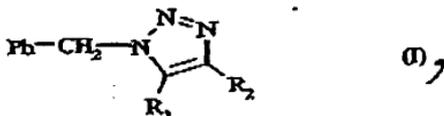
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 triazoles fluorados para el tratamiento de trastornos afectivos o de atención

La presente invención se relaciona a un nuevo uso farmacéutico de triazoles fluorados.

5 Más particularmente la presente invención se relaciona a un nuevo uso farmacéutico de los compuestos de la fórmula



10 en donde Ph es fenilo o-fluorado, el cual puede ser sustituido adicionalmente por 1 o 2 átomos de halógeno seleccionados de entre el grupo que consiste de flúor y cloro, R₁ es hidrógeno, carbamilo, N-(C₂-C₅) alcanoilcarbamoilo o N,N-di(C₁-C₄)alquilcarbamoilo, y R₂ es carbamilo, N-(C₂-C₅) alcanoilo carbamoil o N,N-di (C₁-C₄)alquilcarbamoilo.

Los compuestos de la fórmula I, así como su proceso de producción son conocidos, por ejemplo, a través de la patente europea No. 199 262. Esta patente también divulga el uso de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de convulsiones de origen diferente, por ejemplo de la epilepsia.

15 De acuerdo con la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado ahora, que los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos, incluyendo trastornos del estado de ánimo bipolares, o trastornos de atención.

20 La actividad de los compuestos de la fórmula I en el tratamiento de trastornos afectivos o de atención se pone de manifiesto, por ejemplo, en las siguientes pruebas adecuadas para la detección de fármacos que tienen potencial de desinhibición conductual y/o efectos sociotrópicos, los cuales se cree que son relevantes para la recuperación de aislamiento social, una característica fundamental de la depresión y condiciones psiquiátricas relacionados.

a) La prueba de media plataforma incluida

Esta prueba es básicamente, como se describe en Psicofarmacología, 1986, 89:31-37.

25 Se les da el vehículo o la sustancia a grupos de 12 ratones macho OF-1 1 hora antes de ser probado en la plataforma. El aparato consiste de una plataforma transparente perforada con 25 agujeros equidistantes 1 cm. La plataforma se divide en mitades iguales por 15 cm de alto, pared semirectangular que encierra una mitad de la plataforma, la otra mitad tiene bordes abiertos. La plataforma entera descansa sobre cuatro patas de 15 cm de alto. Una línea en el centro se extiende desde el borde de una de las paredes hasta el borde de la pared opuesta. El experimento consiste en colocar un ratón en la línea media y registrar su comportamiento durante 5 minutos según explora la plataforma. En particular, se registran las frecuencias medias y duraciones de los elementos de comportamiento y las comparaciones estadísticas se determinan usando la prueba de Kruskal-Wellis "H" seguido por comparaciones emparejadas entre los grupos control y de tratamiento usando la prueba U de Mann-Whitney. Las probabilidades citadas (p=<0.05) son 2 colas.

35 En dosis de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 10 mg/kg por vía oral, los compuestos de la fórmula I incrementan de manera significativa el comportamiento exploratorio, tales como la postura de atender estirado, la cabeza levantada y la locomoción hacia adelante, en la mitad abierta de la plataforma, mientras que disminuye la frecuencia de elementos estacionarios, tal como para permanecer sentado y la inactividad, en la mitad cerrada de la plataforma.

b) La prueba del ratón intruso

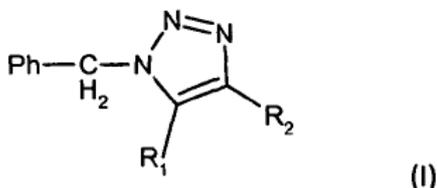
40 Esta prueba es básicamente como se describe en Triangle, 1982, 21:95-105, and J. Clin. Psychiatry. 1994, 55:9 (suppl. B) 4-7.

Se le da la sustancia o el vehículo a un ratón "intruso" agrupado 1 hora antes de verse enfrentado con un ratón sin tratar aislado, agresivo (residente) durante 6 minutos en una jaula neutral. Cada grupo consta de 8 ratones. El

- encuentro social está grabado en video y un observador registra la ocurrencia y la duración de más de 60 elementos de comportamiento que cubren las formas no sociales y sociales del repertorio conductual de los animales. Frecuencia, duración y, cuando sea necesario, la secuencia de los elementos se registran. Las frecuencias medias y duraciones de los elementos de comportamiento se registran para cada categoría y las comparaciones estadísticas se determinaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis "H" seguido de comparaciones pareadas entre los grupos control y de tratamiento utilizando la prueba Mann-Whitney "U". Las probabilidades citadas ($p = / < 0.05$) son 2-colas.
- 5
- En dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg por vía oral, los compuestos de la fórmula I incrementan de manera significativa el comportamiento no social y la investigación social en el ratón intruso tratado, mientras que reduce la ambivalencia defensiva, vuelo detenido y escape.
- 10
- En vista de su desinhibición conductual (= ansiolítico/como antidepressivo) y la actividad sociotrópica, los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos, incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo psicosis maníaco-depresiva, estados psicóticos extremos, por ejemplo la manía, la esquizofrenia, y excesivas oscilaciones del estado de ánimo en donde se desea la estabilización del comportamiento. Además, los compuestos están indicados en el TDAH (trastornos de déficit de atención e hiperactividad) y otros trastornos de la atención, por
- 15
- ejemplo autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada y agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por aislamiento social, por ejemplo síntomas negativos.
- En un grupo preferido de compuestos de la fórmula I usados de acuerdo con la invención, Ph es o-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 2-cloro-6-fluorophonyl, R₁ es hidrógeno o carbamoilo y R₂ es carbamoilo. Se prefiere particularmente el compuesto 1-(2,6-difluorofenilo)metilo-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
- 20
- Para las indicaciones arriba mencionadas la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el anfitrión, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección a ser tratada. Sin embargo, en general, resultados satisfactorios en animales están indicados para ser obtenidos en una dosificación diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de
- 25
- aproximadamente 50 a aproximadamente 3500 mg de un compuesto usado de acuerdo con la invención administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.
- Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en cualquier forma usual, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para inyección.
- 30
- Tales composiciones pueden ser manufacturadas de manera convencional. Formas de dosificación unitaria pueden contener por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg del compuesto de la fórmula I.
- Por ejemplo, tabletas que contienen cada uno 50 mg, o tabletas recubiertas con película que contienen cada una 100 mg, de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, se pueden preparar como se describe en los Ejemplos 15 y 16 de la EP 199262.
- 35
- La invención provee el uso de un compuesto de la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos afectivos o de atención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos afectivos y trastornos de atención



- 5 en donde Ph es fenilo o-fluorado, el cual puede estar sustituido adicionalmente por 1 o 2 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor y cloro; R₁ es hidrógeno, carbamoilo, N-(C₂-C₅)alcanoilcarbamoilo o N,N-di(C₁-C₄)alquilcarbamoilo; y R₂ es carbamoilo, N-(C₂-C₅)alcanoilcarbamoilo o N,N-di(C₁-C₄)alquilcarbamoilo.
2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fórmula I es 1-(2,6-difluorofenil)metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
- 10 3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos afectivos.
4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos bipolares y trastornos del estado de ánimo bipolares.
- 15 5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de un trastorno seleccionado de estados psicóticos extremos; psicosis maniaco-depresiva, y la manía.
6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de la esquizofrenia; oscilaciones excesivas del estado de ánimo, donde se desea la estabilización del comportamiento, o retraimiento social como una característica de la depresión y trastornos psiquiátricos relacionados.
- 20 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto ejerce una actividad antidepressiva similar.
8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento del retraimiento social como una función de las condiciones psiquiátricas relacionadas con la depresión.
9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de trastornos de atención.
- 25 10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de trastornos de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y otros trastornos de la atención.
11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento de trastornos de la atención distintos de trastornos de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
- 30 12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para el tratamiento del autismo; estados de ansiedad; ansiedad generalizada; agorafobia; estados de comportamiento **caracterizados por** retraimiento social, opcionalmente en donde los estados de comportamiento **caracterizados por** retraimiento social son síntomas negativos.
13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado en que** la dosis diaria es de 1 a 50 mg del compuesto de la fórmula I /kg de peso corporal.
- 35 14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado en que** para un humano la dosis diaria es de 50 a 3500 mg del compuesto de la fórmula I, opcionalmente **caracteriza además en que** la dosis diaria se administra en hasta cuatro dosis divididas.

15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto es administrable por vía oral, opcionalmente caracterizado además en que el compuesto está en la forma de una tableta o una cápsula.
- 5 16. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto es parenteralmente administrable, opcionalmente, caracterizado además en que el compuesto está en la forma de una solución inyectable o una suspensión de inyección.
- 10 17. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado en que el compuesto está en la forma de una dosis unitaria que contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 1500 mg del compuesto de la fórmula I; opcionalmente en donde la dosificación es un tableta que contiene 50 mg del compuesto de la fórmula I mencionada en la reivindicación 2, u opcionalmente, en donde la dosificación es un tableta recubierto con película que contiene 100 mg del compuesto de la fórmula mencionada en la reivindicación 2.