

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 705**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2007 E 12163797 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2481410**

54 Título: **Derivados de nitrocatecol como inhibidores de COMT administrados con un régimen de dosificación específico**

30 Prioridad:

**31.01.2007 EP 07002091**

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

**20.01.2017**

73 Titular/es:

**BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)**  
**À Av. da Siderurgia Nacional**  
**4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;**  
**KISS, LASZLO ERNO;**  
**LEAL PALMA, PEDRO NUNO;**  
**DOS SANTOS FERREIRA, HUMBERTO y**  
**VIEIRA ARAÚJO SOARES DA SILVA, PATRÍCIO**  
**MANUEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 597 705 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

Derivados de nitrocatecol como inhibidores de COMT administrados con un régimen de dosificación específico

Esta invención se refiere a nuevos nitrocatecoles sustituidos y a su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y periférico de acuerdo con un régimen de dosificación especificado.

5 El fundamento para el uso de inhibidores de la COMT como adjuntos a la terapia con L-DOPA/AADC se basa en su capacidad para reducir la O-metilación metabólica de L-DOPA a 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD). La duración de la mejora clínica inducida por L-DOPA es breve como resultado de la corta semivida *in vivo* de la L-DOPA, que contrasta con la larga semivida de la 3-OMD. Además, la 3-OMD compite con la L-DOPA por el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que significa que sólo una cantidad muy limitada de una dosis administrada por vía oral de L-DOPA alcanza en realidad el lugar de acción, es decir, el cerebro. Comúnmente, sólo unos pocos años después de comenzar la terapia con L-DOPA con el régimen de dosificación habitual, las mejoras clínicas inducidas por L-DOPA disminuyen al final de cada ciclo de dosificación, dando lugar al patrón denominado "deterioro fin de dosis" de las fluctuaciones motoras. Se ha descrito una estrecha relación entre el fenómeno "deterioro fin de dosis" y la acumulación de 3-OMD (Tohgi, H., et al., Neurosci. Letters; 132: 19-22, 1992). Se ha especulado que esto puede ser el resultado de problemas de penetración en el cerebro de la L-DOPA debido a la competencia por el sistema de transporte a través de la BHE con 3-OMD (Reches, A. et al., Neurology, 32: 887-888, 1982) o más simplemente que hay menos L-DOPA disponible para alcanzar el cerebro (Nutt, J. G., Fellman, J. H., Clin. Neuropharmacol., 7:35-49, 1984). En efecto, la inhibición de la COMT protege la L-DOPA de la descomposición metabólica en la periferia a través de la O-metilación, de manera que con dosis repetidas de L-DOPA, se eleva la concentración de L-DOPA plasmática media. Además de una reducción de la competencia por el transporte en el cerebro, un porcentaje significativamente mayor de la dosis administrada por vía oral de L-DOPA es capaz de alcanzar el lugar de acción. Así, la inhibición de la COMT sirve para aumentar la biodisponibilidad de la L-DOPA y la duración de la acción antiparkinsoniana se prolonga con dosis únicas de L-DOPA (Nutt, J. G., Lancet, 351: 1221-1222, 1998).

25 Los inhibidores de la COMT más potentes referidos hasta ahora son 3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona (Tolcapona, Patente Australiana. AU-B-69764/87) y (E)-2-ciano-N,N-dietil-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (Entacapona, Patente Alemana. DE 3740383 A1).

Aunque comparten esencialmente el mismo farmacóforo, la tolcapona difiere de la entacapona en que penetra fácilmente en el sistema nervioso central (SNC) y es capaz de inhibir la COMT cerebral, así como la COMT periférica. Sin embargo, poco después de su lanzamiento, la tolcapona fue retirada del mercado después de que se refirieran varios casos de hepatotoxicidad incluyendo tres muertes desafortunadas por hepatitis fulminante fatal. Hoy la tolcapona sólo se puede utilizar en los pacientes con Parkinson que no responden a otros tratamientos y estrictamente sólo con la supervisión periódica de la función hepática, que es costosa e inconveniente para el paciente. Aunque las causas mecanicistas reales de la toxicidad del hígado asociada con la tolcapona no se entienden completamente, los estudios *in vitro* han demostrado que la tolcapona se puede reducir metabólicamente a intermediarios reactivos y se ha especulado que estos pueden formar aductos covalentes con las proteínas hepáticas que dan como resultado el daño hepatocelular (Smith, K.S. et al., Chem. Res. Toxicol., 16:123-128, 2003).

La entacapona, por otra parte, a pesar de compartir el mismo farmacóforo nitrocatecol con la tolcapona, no está asociada con toxicidad hepática y generalmente es considerada como un medicamento seguro. Sin embargo, desafortunadamente, la entacapona es un inhibidor de la COMT significativamente menos potente que la tolcapona y tiene una semivida mucho más corta *in-vivo*. Esto significa que la entacapona tiene una duración de efecto muy limitada y, como consecuencia, el fármaco debe ser administrado a dosis muy altas con cada dosis de L-DOPA ingerida por el paciente. Como tal, la eficacia clínica de la entacapona se ha cuestionado - de hecho un estudio reciente (Parashos, S.A. et al., Clin. Neuropharmacol, 27 (3): 119-123, 2004) reveló que el principal motivo de la interrupción del tratamiento con entacapona en pacientes con enfermedad de Parkinson fue una supuesta falta de eficacia.

Por otra parte, la semivida relativamente corta *in-vivo* de los inhibidores de la COMT conocidos requiere regímenes de tratamiento continuo que normalmente implican la administración de varias dosis al día, que muchos pacientes consideran engorroso. Por ejemplo, la tolcapona tiene que ser administrada tres veces al día. Por tanto, este factor puede interferir en la conformidad y la calidad de vida del paciente.

El documento US 5.476.875 describe ciertos derivados de 3-nitrocatecol sustituidos en la posición 5 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El documento WO 2007/013830 describe los compuestos de fórmula I descritos más adelante.

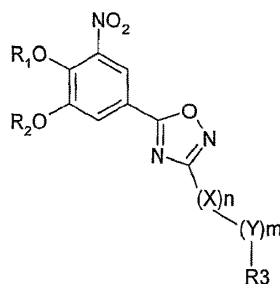
Por consiguiente, existe todavía una necesidad de inhibidores de COMT que exhiban propiedades equilibradas de bioactividad, biodisponibilidad y seguridad. En particular, hay una necesidad de inhibidores de COMT que tengan una semivida *in-vivo* prolongada y, por tanto, una acción prolongada sobre COMT que permita un menor número de dosis para obtener el efecto terapéutico deseado.

Los autores de la presente invención han encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son inhibidores de COMT muy potentes que también están dotados de una duración de la acción excepcionalmente larga en comparación con los inhibidores de COMT de la técnica anterior.

5 Los autores de la presente invención han encontrado además, sorprendentemente, que los compuestos de fórmula general I mejoran considerablemente la biodisponibilidad de la L-DOPA y aumentan el suministro de L-DOPA al cerebro. Los compuestos aumentan significativamente los niveles de dopamina en el cerebro.

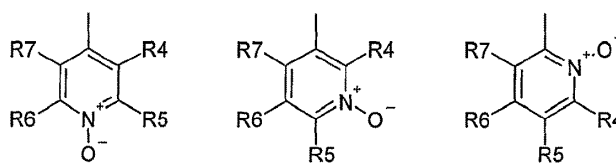
Incluso más sorprendentemente, el aumento de los niveles de L-DOPA se mantiene constante durante un periodo de veinticuatro horas. Estos efectos tanto sobre la actividad de la COMT como sobre la biodisponibilidad de la L-DOPA a las 24 h de la administración de los compuestos de fórmula general I son notablemente mayores que los observados con la tolcapona, el único inhibidor de COMT que se sabe hasta ahora que está dotado de una duración razonablemente larga de la acción. En puntos de tiempo más cortos (2 y 7 h), los compuestos de fórmula general I producen aumentos en el suministro de L-DOPA en el cerebro similares a los observados a las 24 h, lo que contrasta con lo observado con la tolcapona. Esto da lugar a un suministro más constante de L-DOPA en el cerebro después de la administración de los compuestos de fórmula general I, mientras que la tolcapona es propensa a inducir oscilaciones marcadas en el suministro al cerebro de la L-DOPA. Así, es más probable que los compuestos de fórmula general I estén dotados de ventajas terapéuticas debido a la elevación constante sostenida de los niveles de L-DOPA, mientras que es probable que el uso de tolcapona induzca efectos secundarios no deseables, tales como la discinesia debida a los incrementos y descensos bruscos de los niveles de L-DOPA.

20 Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula general I



(I)

25 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo que es hidrolizable en condiciones fisiológicas, alcanoilo inferior opcionalmente sustituido o aroilo; X representa un grupo metileno; Y representa un átomo de oxígeno o de azufre o NH; n representa el número 0, 1, 2 ó 3 y m representa el número 0 o 1; R<sup>3</sup> representa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B ó C, que está conectado como se indica por el enlace sin marcar:



A

B

C

30 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, un grupo alquilo inferior, tioalquilo inferior, alcoxi inferior, ariloxi o toiarilo, un grupo alcanoilo inferior o aroilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, un grupo alquil(inferior)sulfonilo o arilsulfonilo, halógeno, un grupo haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo, o tomados juntos significan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos; el término alquilo significa cadenas de carbono, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con grupos alcoxi o halógeno; el término heterocicloalquilo representa un anillo cíclico de cuatro a ocho miembros que incorpora opcionalmente otros átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno; el término heteroarilo representa un anillo de cinco o seis miembros que incorpora un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Preferiblemente, en la fórmula anterior, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o tioarilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aroilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, un grupo amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)amino, heterocicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)sulfonilo, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo; o dos o más de los residuos R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos.

Preferiblemente, los residuos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, heptilo o hexilo. Preferiblemente, los residuos de tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representan tiometilo, tioetilo, tio-n-propilo y tio-isopropilo y tio-n-butilo. Preferiblemente, los residuos de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representan metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Preferiblemente, los residuos de ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> representan fenoxi o naftoxi que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, los residuos de tioarilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> representan tiofenilo y tionaftilo que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, los residuos de alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representan metanoilo, etanoilo, propanoilo o butanoilo. Preferiblemente, los residuos de aroilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub> representan benzoilo y naftoilo. Preferiblemente, los residuos de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino representan metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y n-butilamino. Preferiblemente, los residuos de dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino representan dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, di-isopropilamino, metiletilamino, metilpropilamino y etilpropilamino. Preferiblemente, los residuos de cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)amino representan pirrolidino, piperidino, ciclohexilamino y dicitlohexilamino. Preferiblemente, los residuos de heterocicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)amino representan morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperazino, N-metilpiperazino y N-etilpiperazino. Preferiblemente, los residuos de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo o aril(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)sulfonilo representan metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, y toilsulfonilo. Preferiblemente, los residuos de halógeno representan cloro, bromo, yodo y fluoro. Preferiblemente, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> representa clorometilo, fluorometilo, diclorometilo, difluorometilo, triclorometilo y trifluorometilo. Preferiblemente, los residuos de heteroarilo representan piridilo, pirimidilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. En los casos en los que dos o más de los residuos R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos, los residuos combinados preferidos son indolizínico, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínico, quinolizínico, naftiridínico, isoquinolilo y quinolilo. Preferiblemente, n y m significan cada uno el número 0 ó 1, o ambos significan 0 ó 1.

En la siguiente descripción de indicaciones médicas, tratamientos y regímenes de dosificación para las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo con la fórmula general I de la invención, el ejemplo más preferido de un compuesto de acuerdo con la fórmula general I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, designado en adelante como compuesto A, y sus sales y ésteres farmacológicamente aceptables.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) anterior en las indicaciones médicas posteriores, tratamientos y regímenes de dosificación incluyen 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridin-1-oxido, 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-6-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 5-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metil-4-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 3,5-dicloro-4-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-1-oxido, 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 2-bromo-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6-trimetilpiridin-1-oxido, 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6-trimetilpiridin-1-oxido, 3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)piridin-1-oxido, 2-cloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-1-oxido, 2-bromo-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-1-oxido, 5-[3-(2-cloro-1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(4-bromo-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol, 5-[3-(2-morfolin-4-il-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol y 5-[3-(2-bromo-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitro-benceno-1,2-diol y sus sales y ésteres farmacológicamente aceptables.

Se describe en la presente memoria el uso de los compuestos de fórmula general I y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables para la prevención o tratamiento de ciertos estados patológicos, especialmente en seres humanos, (p. ej., trastornos del sistema nervioso central y periférico) y para la preparación de composiciones farmacéuticas que los contienen.

Preferiblemente, los estados patológicos tratados son trastornos asociados al sistema nervioso central y periférico de los seres humanos. Los trastornos preferidos incluyen trastornos del movimiento y trastornos esquizoafectivos. Los trastornos del movimiento se caracterizan por cualquiera de una falta de movimiento o movimiento excesivo. Los trastornos del movimiento tratados preferiblemente por compuestos de fórmula general I incluyen la enfermedad de Parkinson, distonía, discinesia, síndromes extrapiramidales, marcha, temblor, corea, balismo, acatisia, atetosis, bradicinesia, congelación, rigidez, inestabilidad postural, mioclono, y tics o síndrome de Tourette. El trastorno más preferido es la enfermedad de Parkinson.

Según se utiliza en la presente memoria, el término tratamiento y variaciones tales como "tratar" o "tratando" se

refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un ser humano o un animal no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, alivio o efectos profilácticos. El tratamiento puede prevenir o retrasar la aparición, retardar la progresión o mejorar los síntomas de la enfermedad o afección.

- 5 Los compuestos de la fórmula general I se utilizan preferiblemente para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos asociados al sistema nervioso central y periférico de acuerdo con un régimen de dosificación especificado.

Los regímenes de dosificación adecuados comprenden regímenes que tienen una periodicidad de dosificación que varía de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días.

- 10 Según se utiliza en la presente memoria, el término periodicidad de dosificación se refiere al número de dosis eficaces de un compuesto de fórmula general I proporcionado en el intervalo de tiempo especificado.

Preferiblemente, la periodicidad de dosificación se selecciona entre dos veces al día, una vez al día y una vez cada dos días.

- 15 En el caso de una periodicidad de dosificación de dos veces al día, se pueden alcanzar los efectos de la invención mediante la administración una vez cada período de 12 horas, incluso cuando el tiempo entre administraciones (o intervalo de dosificación) no sea de 12 horas. Las dosis se administran preferiblemente en intervalos de dosificación de 8 a 16 horas, más preferiblemente 12 horas, en donde se acumulan dos intervalos de dosificación en aproximadamente 24 horas. Los puntos de partida no limitantes adecuados para los intervalos de dosificación comprenden mañana, alrededor del mediodía, mediodía, tarde, noche, y medianoche. Por ejemplo, un régimen de dosificación dos veces al día de acuerdo con la invención puede requerir la administración de una dosis a las 8,00 de la mañana y otra dosis a las 17,00 de la tarde (en este caso, los intervalos de dosificación son 11 horas y 13 horas y suman a aproximadamente 24 horas). Preferiblemente, el intervalo de tiempo entre dos dosis es de aproximadamente 12 h.
- 20

- 25 En caso de una periodicidad de dosificación de una vez al día, se pueden lograr los efectos de la invención mediante la administración una vez en cada período de 24 horas, incluso cuando el tiempo entre las administraciones no sea de 24 horas. Las dosis se administran preferiblemente en intervalos de dosificación de alrededor de 24 horas. Los puntos de partida no limitantes adecuados para los intervalos de dosificación comprenden la mañana, alrededor del mediodía, mediodía, tarde, noche, y medianoche. Por ejemplo, un régimen de dosificación una vez al día de acuerdo con la invención puede requerir la administración de una dosis a las 8.00 de la mañana y otra dosis a las 8.00 de la mañana del día siguiente (en este caso, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 24 h).
- 30

- 35 En caso de una periodicidad de dosificación de una vez cada dos días, se pueden lograr los efectos de la invención mediante la administración una vez en cada período de 48 horas, incluso cuando el tiempo entre las administraciones no sea de 48 horas. Las dosis se administran preferiblemente en intervalos de dosificación de 36 a 60 horas, en donde los intervalos de dosificación promedian preferiblemente aproximadamente 48 horas. Los puntos de partida no limitantes adecuados para los intervalos de dosificación comprenden mañana, alrededor del mediodía, mediodía, tarde, noche, y medianoche. Por ejemplo, un régimen de dosificación una vez cada dos días de acuerdo con la invención puede requerir la administración de una dosis a las 8.00 de la mañana en el primer día y otra dosis a las 13.00 horas en la tarde del tercer día (en este caso, el intervalo de dosificación es de 53 horas). Preferiblemente, el tiempo entre cada administración es de aproximadamente 48 h.

- 40 En la presente invención, las dosis diarias eficaces de los compuestos de fórmula general I están en el intervalo de 1 a 1000 mg/día, más preferiblemente de 2 a 500 mg/día, aún más preferiblemente de 3 a 250 mg/día, y lo más preferiblemente de 5-100 mg/día.

- 45 La presente invención proporciona unidades de dosificación individuales de compuestos de fórmula general I en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de 1 a 500 mg, más preferiblemente de 2 a 300 mg, aún más preferiblemente de 3 a 100 mg, y lo más preferiblemente de 5 a 50 mg, en donde la dosis diaria puede variar dependiendo del tiempo de administración. Por ejemplo, en un régimen de dosificación dos veces al día, es posible administrar una dosis que contiene 11/24 de la dosis diaria de un compuesto de fórmula general I a las 8.00 de la mañana y otra dosis que contiene 13/24 de la dosis diaria de un compuesto de fórmula general I, a las 17.00 horas de la tarde.

- 50 Según se utiliza en la presente memoria, el término "unidad de dosificación" se refiere a la formulación farmacéutica individual, p. ej., un comprimido, que contiene el compuesto de fórmula general I que se va a administrar a un paciente en ese momento del régimen de dosificación.

Preferiblemente, el sujeto que está siendo tratado con el compuesto de fórmula general I también está recibiendo terapia con L-DOPA y/o un inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC).

- 55 La AADC adecuada incluye carbidopa y benserazida.

Los compuestos de fórmula general I, L-DOPA y AADC se pueden administrar por separado o en cualquier combinación. Se pueden administrar de forma concomitante (por ejemplo, simultáneamente) o sucesivamente y con la misma o diferente periodicidad de dosificación. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I se pueden administrar de forma concomitante o secuencial con L-DOPA. En el caso de la administración concomitante también es posible combinar ambos ingredientes activos en una formulación farmacéutica.

5

Se describe un método de tratamiento de al menos una afección o enfermedad en un paciente que lo necesite que comprende la administración al paciente de aproximadamente dos veces por día a aproximadamente una vez cada dos días de una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente.

10 Preferiblemente, la administración es una vez por día para todas las realizaciones de la invención.

Preferiblemente, en todos los métodos descritos el sujeto que está siendo tratado con el compuesto de fórmula general I también está recibiendo terapia con L-DOPA y/o un inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC).

15 También se describe un método para reducir la inhibición de COMT en un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

También se describe un método para aumentar los niveles de L-DOPA en el cerebro de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

20 También se describe un método para aumentar los niveles de L-DOPA en el plasma de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

25 También se describe un método para disminuir los niveles de 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) en el cerebro de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente.

También se describe un método para disminuir los niveles de 3-OMD en el plasma de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

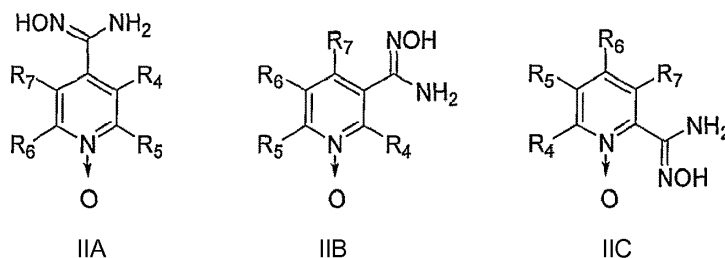
30 También se describe un método para aumentar la biodisponibilidad de L-DOPA en el cerebro de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

35 También se describe un método para aumentar la biodisponibilidad de L-DOPA en el plasma de un sujeto durante 24 a 48 horas, que comprende administrar al sujeto, de aproximadamente dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

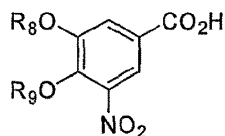
También se describe una composición farmacéutica adaptada para la administración de un compuesto de fórmula general I de aproximadamente dos veces por día a aproximadamente una vez cada dos días.

40 También se describe un envase que comprende una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula general I combinado con instrucciones para administrar dicha formulación con un régimen de dosificación que tiene una periodicidad de dosificación que va de dos veces al día a aproximadamente una vez cada dos días.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar por medio de un procedimiento en donde un compuesto de fórmula general IIA, IIB o IIC,



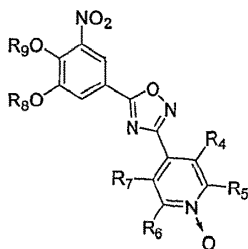
45 en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen como en la fórmula general I, se somete a una reacción de ciclación que comprende la condensación y deshidratación con un compuesto de la fórmula general III,



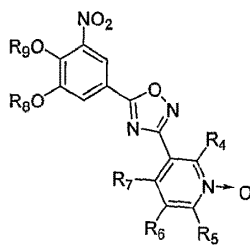
(III),

en donde  $R_8$  y  $R_9$  independientemente entre sí representan hidrógeno o grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo aromáticos, en condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol de fórmula IVA, IVB o IVC,

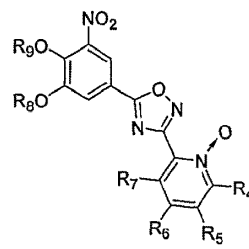
5



IVA



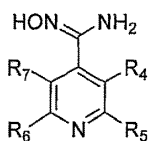
IVB



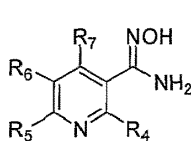
IVC

seguido, si fuera necesario, de la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo para proporcionar los compuestos de fórmula general I.

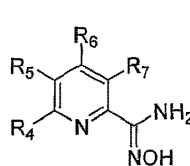
10 Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar por un procedimiento en donde un compuesto de la fórmula general VA, VB o VC,



VA



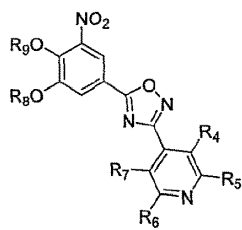
VB



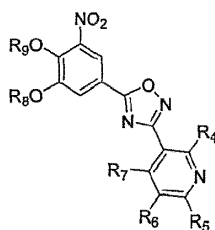
VC

en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  se definen como en la fórmula general I, se somete a una reacción de ciclación que comprende la condensación y deshidratación con un compuesto de fórmula general III en condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol de fórmula VIA, VIB o VIC,

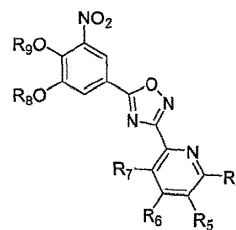
15



VIA



VIB



VIC

20 seguido de oxidación del átomo de nitrógeno del piridilo para dar un compuesto de acuerdo con la fórmula IVA, IVB o IVC como se muestra arriba y, si se requiere, la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo para proporcionar los compuestos de fórmula general I.

Los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo aromáticos son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo aromáticos incluyen metilo, etilo, isopropilo, bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetilo, benciloximetilo, metoxietoximetilo, tetrahidropiraniolo, fenacilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, derivados éster, sulfonato, carbamato, fosfinato, acetal y cetal.

25

En un caso preferido, uno de los grupos  $R_8$  y  $R_9$  es hidrógeno y el otro es metilo. En una realización particularmente

preferida, R<sub>8</sub> representa metilo y R<sub>9</sub> representa hidrógeno.

5 En un caso alternativo preferido, los grupos protectores R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se sustituyen por hidrógeno o un grupo que es hidrolizable en condiciones fisiológicas. Los grupos protectores R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> pueden ser eliminados de forma independiente el uno del otro en etapas de reacción separadas o pueden ser retirados en la misma etapa de reacción. Del mismo modo, la inserción de un grupo que es hidrolizable en condiciones fisiológicas puede tener lugar ya sea en la misma etapa o en una etapa de reacción subsiguiente.

10 Las condiciones adecuadas para producir derivados de oxadiazol comprenden condiciones que proporcionan el derivado de oxadiazol con un alto rendimiento y pureza. Preferiblemente, el rendimiento del derivado de oxadiazol deseado es de al menos 70%, más preferiblemente de 75 a 99%, incluso más preferiblemente de 80 a 97%, y lo más preferiblemente de 85 a 95%. Preferiblemente, la pureza del derivado de oxadiazol deseado es de al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, incluso más preferiblemente de al menos 99%, y lo más preferiblemente de al menos 99,5%. Siguiendo las enseñanzas de la presente invención, el experto en la técnica puede determinar de manera rutinaria las condiciones de reacción más adecuadas con el fin de optimizar el rendimiento y la pureza del oxadiazol. Los parámetros a tener en cuenta por el experto incluyen, pero no se limitan a, los reactivos que afectan a los agentes de condensación y deshidratación, la elección de los grupos protectores R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, el sistema disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción y la solubilidad de los reactivos.

20 El compuesto de fórmula general III requiere la activación antes de la reacción de condensación con un compuesto de fórmula IIA-IIC o VA-VC. Los reactivos adecuados para la activación del compuesto de fórmula III incluyen 1,1-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de sulfonilo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, fosgeno, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, anhídridos, triclorotriazina y clorodimetoxitriazina y similares. Son particularmente preferibles 1,1-carbonildiimidazol y cloruro de tionilo. En algunos casos, se pueden emplear los mismos reactivos para llevar a cabo la etapa de ciclación, que consiste en la condensación y la deshidratación. Los reactivos alternativos para llevar a cabo la condensación y/o deshidratación incluyen piridina y fluoruro de tetrabutilamonio.

25 Preferiblemente, la deshidratación se puede efectuar por calentamiento térmico de la mezcla de reacción junto con los reactivos anteriormente mencionados.

30 El compuesto de fórmula general III se puede activar con un exceso de reactivo tal como cloruro de tionilo en un disolvente adecuado o sin la necesidad de un disolvente adicional. Si se prefiere, el exceso de reactivo se puede eliminar, p. ej., por destilación, y reemplazar con un disolvente y otro reactivo tal como piridina para efectuar las etapas de condensación y deshidratación. Los sistemas disolventes preferidos para la activación del compuesto de fórmula general III, y la ciclación con los compuestos de fórmulas generales IIA-IIC o VA-VC son disolventes apróticos dipolares, incluyendo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona. Particularmente preferible son dimetilsulfóxido y dimetilacetamida.

35 Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción adecuados dependen de la reactividad de los reactivos utilizados para efectuar la condensación y deshidratación. Preferiblemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del sistema disolvente utilizado, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 150°C, y lo más preferiblemente en el intervalo de 25 a 120°C. Preferiblemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferiblemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferiblemente de 2 a 6 horas.

40 En un caso preferido alternativo, la reacción de condensación y deshidratación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. Las bases preferidas adecuadas incluyen trietilamina, tributilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, piridina, imidazol, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina. Las bases particularmente preferidas incluyen piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina.

45 En un caso preferido, la condensación y la deshidratación se llevan a cabo en dos etapas de reacción separadas. En esta realización particular, los diferentes agentes de condensación y deshidratación y los sistemas disolventes se pueden utilizar para optimizar el rendimiento y la pureza del producto obtenido.

En un caso preferido alternativo, la condensación y la deshidratación se llevan a cabo secuencialmente en el mismo recipiente sin aislamiento de los intermedios O-acilados. En este caso particular, los reactivos que llevan a cabo la condensación y deshidratación pueden ser iguales o diferentes pero preferiblemente son idénticos.

50 La cantidad de reactivos que llevan a cabo la condensación y la deshidratación no son críticos. Las cantidades típicas de reactivos que llevan a cabo la condensación y la deshidratación incluyen al menos una cantidad de 1 mol, preferiblemente de 2,1 moles a 5 moles, más preferiblemente de 2,2 a 4 moles, y lo más preferiblemente de 2,3 moles a 3 moles, por mol de derivado de piridina. En los casos en los que los reactivos que llevan a cabo la condensación y la deshidratación también sirven como disolvente o co-disolvente, la cantidad en exceso puede ser mucho mayor.

55 Como se mencionó anteriormente, en los casos preferidos la invención incluye una etapa en la que el átomo de nitrógeno del radical de piridilo VIA, VIB o VIC se oxida en condiciones adecuadas al correspondiente derivado de



piridil-N-óxido IVA, IVB o IVC después de la reacción de ciclación.

Las condiciones oxidantes adecuadas para producir el piridil-N-óxido comprenden condiciones que proporciona el derivado de piridil-N-óxido con un alto rendimiento y pureza. Preferiblemente, el rendimiento del derivado de piridil-N-óxido deseado es de al menos 90%, más preferiblemente de 92 a 99%, incluso más preferiblemente de 94 a 98%, y lo más preferiblemente de 95 a 97%. Preferiblemente, la pureza del derivado de piridil-N-óxido deseado es de al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, incluso más preferiblemente al menos 99%, y lo más preferiblemente al menos 99,5%. Siguiendo las enseñanzas de la presente invención, el experto en la técnica puede determinar de manera rutinaria las condiciones de reacción más adecuadas con el fin de optimizar el rendimiento y la pureza del piridil-N-óxido. Los parámetros a tener en cuenta por el experto incluyen, pero no se limitan a, el agente oxidante, la cantidad de agente oxidante, la elección de los grupos protectores, el sistema disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción y la solubilidad de los reactivos.

Los agentes oxidantes preferidos incluyen peróxido de hidrógeno, MnO<sub>2</sub>, ácido peracético, ácido trifluoroperacético, hidroperóxido de t-butilo, ácido m-cloroperoxibenzoico, ácidos persulfúricos, Oxone®, complejo de urea-peróxido de hidrógeno y anhídrido trifluoroacético, clorocromato de piridinio e iones permanganato. Es particularmente preferido el complejo de urea-peróxido de hidrógeno y el anhídrido trifluoroacético.

La cantidad preferida de agente oxidante está en el intervalo de cantidades equimolares a un exceso de 20 veces con respecto al derivado de piridina. Preferiblemente, la cantidad de agente oxidante está en el intervalo de un exceso molar de 1,2 veces a 10 veces, más preferiblemente un exceso de 1,5 veces a 8 veces y lo más preferiblemente un exceso de 2 veces a 5 veces.

Los sistemas disolventes preferidos para llevar a cabo la oxidación son los disolventes que son inertes al agente oxidante. Son particularmente preferidos los disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobenceno y tetracloruro de carbono, disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno, alcanos tales como ciclohexano y hexano, y éteres tales como THF, 1,4-dioxano y terc-butilmetiléter.

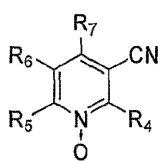
Las temperaturas de reacción y los tiempos de reacción adecuados dependen de la reactividad del agente oxidante utilizado. Preferiblemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del sistema disolvente utilizado, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 100°C, y lo más preferiblemente en el intervalo de 40 a 80°C. Preferiblemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferiblemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferiblemente de 2 a 6 horas.

La oxidación del átomo de nitrógeno del piridilo se puede llevar a cabo en cualquier fase del procedimiento de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula general I. Preferiblemente, la oxidación se lleva a cabo antes de la formación de los compuestos de fórmulas IIA-IIC, o, alternativamente, después de la formación del anillo de oxadiazol como en los compuestos de fórmulas VIA-VIC.

En otro caso, los compuestos de fórmula IIA, IIB o IIC se preparan haciendo reaccionar compuestos de fórmula general VIIA, VIIB o VIIC,



VIIA



VIIB



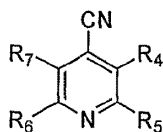
VIIC

35

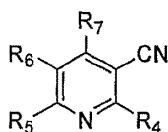
con hidroxilamina en presencia de un agente quelante, en condiciones de reacción adecuadas.

En otro caso, los compuestos de fórmula VA, VB o VC se preparan haciendo reaccionar compuestos de fórmula general VIIIA, VIIIB o VIIIC,

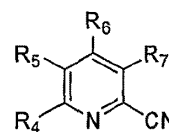
40



VIIIA



VIIIB



VIIIC

con hidroxilamina en presencia de un agente quelante, en condiciones de reacción adecuadas.

Las condiciones de reacción adecuadas de las reacciones anteriores comprenden condiciones que proporcionan el derivado de amidoxima con un alto rendimiento y pureza. Preferiblemente, el rendimiento del derivado de amidoxima deseado es de al menos 70%, más preferiblemente de 72 a 95%, incluso más preferiblemente de 75 a 90%, y lo más preferiblemente de 78 a 85%. Preferiblemente, la pureza del derivado de amidoxima deseado es de al menos 90%, más preferiblemente de al menos 95%, incluso más preferiblemente de al menos 96%, y lo más preferiblemente al menos 97%. Siguiendo las enseñanzas de la presente invención, el experto en la técnica puede determinar de manera rutinaria las condiciones de reacción más adecuadas con el fin de optimizar el rendimiento y la pureza de la amidoxima. Los parámetros a tener en cuenta por la persona experta incluyen, pero no se limitan a, la cantidad de hidroxilamina, la elección del catalizador, la naturaleza de los sustituyentes R<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>, el sistema disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción y la solubilidad de los reactivos.

La cantidad preferida de hidroxilamina está en el intervalo de cantidades equimolares a un exceso de 50 veces con respecto al derivado de piridina. Preferiblemente, la cantidad de hidroxilamina está en el intervalo de un exceso de 1,2- veces a 20 veces, más preferiblemente un exceso de 1,5 veces a 10 veces y lo más preferiblemente un exceso de 3 veces a 5 veces.

Los agentes quelantes preferidos incluyen 8-hidroxiquinolina, orto-fenantrolina y sus hidratos y derivados. La cantidad preferida de agente quelante está en el intervalo de 0,1 a 10% en moles, más preferiblemente de 0,5 a 5% en moles, más preferiblemente de 0,75 a 3% en moles y lo más preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

El sistema disolvente no está particularmente limitado e incluye agua, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, éteres tales como THF o 1,4-dioxano, y disolventes apróticos dipolares, tales como sulfóxido de dimetilo y similares, o mezclas de estos disolventes.

Preferiblemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del sistema disolvente utilizado, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 100°C, y más preferiblemente en el intervalo de 40 a 80°C. Preferiblemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, más preferiblemente en el intervalo de 1 hora a 18 horas, y lo más preferiblemente 2 a 8 horas.

La biodisponibilidad, bioactividad, perfil de seguridad y otras propiedades relacionadas conocidas en la técnica (p. ej., la permeabilidad frente a la barrera hematoencefálica) de los compuestos de fórmula general I se pueden optimizar de forma rutinaria por el experto en la técnica basándose en la enseñanza de la presente solicitud mediante la variación de los sustituyentes R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub> de la fórmula general I anterior, con el fin de obtener una mezcla equilibrada deseable de propiedades.

Los compuestos de fórmula general I también pueden estar presentes en forma de sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Los contraiones farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos en la técnica.

También es posible utilizar profármacos de compuestos de fórmula general I con el fin de alterar el perfil terapéutico del compuesto activo.

## **Materiales y métodos**

### **35 *Análisis de la actividad de COMT***

Se utilizaron hígados de ratas Wistar macho de 60 días con un peso de 240-260 g (Harlan-Interfauna Ibérica, Barcelona, España), mantenidas dos por jaula en condiciones ambientales controladas (ciclo de 12 h de luz/oscuridad y temperatura ambiente de 24°C) en todos experimentos. Después de la decapitación, los órganos se retiraron inmediatamente y se homogeneizaron en tampón fosfato 5 mM de pH 7,8. Se evaluó la actividad de COMT por la capacidad para metilar la adrenalina a metanefrina. Las alícuotas de 0,5 ml de producto homogeneizado de hígado se preincubaron durante 20 min con 0,4 ml de tampón fosfato (5 mM); después de eso, la mezcla de reacción se incubó durante 15 min con epinefrina (2000 µM; 0,1 ml) en presencia de una concentración de saturación de S-adenosil-L-metionina (500 mM), el donador de metilo; el medio de incubación también contenía pargilina (100 µM), MgCl<sub>2</sub> (100 µM) y EGTA (1 mM). La preincubación e incubación se llevaron a cabo a 37°C en condiciones de protección contra la luz con agitación continua y sin oxigenación.

En experimentos diseñados para evaluar la biodisponibilidad oral de las sustancias de ensayo, los compuestos se administraron por medio de una sonda gástrica a ratas mantenidas en ayunas durante la noche. Después de eso, a intervalos definidos, los animales se sacrificaron por decapitación y los hígados se retiraron y se utilizaron para determinar la actividad de COMT como se describió anteriormente. Al final del período de incubación (5 min) los tubos se transfirieron a hielo y la reacción se detuvo mediante la adición de 200 µl de ácido perclórico 2 M. Las muestras se centrifugaron después (200xg, 4 min, 4°C), y se utilizaron alícuotas de 500 µl del sobrenadante, filtradas sobre tubos de filtro de 0,22 micras de poro Spin-X (Costar) para el análisis de metanefrina. El análisis de metanefrina se llevó a cabo por medio de cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica. Los límites inferiores para la detección de metanefrina oscilaron de 350 a 500 fmoles (0,5 a 1,0 pmoles/mg proteína/h).

55

### Niveles de L-DOPA y sus derivados en cerebro completo y plasma

A ratas mantenidas en ayunas durante la noche se les administraron por vía oral tolcapona y compuestos de fórmula general I (3 mg/kg) o vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5%, 4 ml/kg). Una, 6 o 23 h después, se les administró a las ratas por vía oral L-DOPA (12 mg/kg) más benserazida (3 mg/kg) o con vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5%, 4 ml/kg). Una hora más tarde las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.), se recogió sangre a través de la vena cava y se retiró rápidamente todo el cerebro. Los cerebros se almacenaron en ácido perclórico 0,2 M para el posterior análisis de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, dopamina, DOPAC y HVA. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 15 min a 3000 g (4°C) y las muestras de plasma se almacenaron a -80°C hasta el análisis de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA. Todas las intervenciones en animales se realizaron de acuerdo con la Directiva Europea número 86/609, y las normas de la "Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio", 7ª edición, 1996, Instituto de Investigación Animal de Laboratorio (ILAR), Washington, DC.

### Análisis de derivados de L-dopa y catecol

Se analizaron L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, dopamina y metabolitos (DOPAC y HVA) en muestras de producto dializado por medio de HPLC con detección electroquímica, como se ha descrito anteriormente (Soares-da-Silva et al., Brain Res. 2000; 863: 293-297). En resumen, se inyectaron alícuotas de 20 µl en el cromatógrafo. El sistema cromatográfico consistía en una bomba (Gilson 307) y una columna ODS2 de acero inoxidable de 5 µm (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) de 25 cm de longitud y 4,6 mm de diámetro; las muestras se inyectaron mediante un inyector automático de muestras (Gilson 231) conectado a un aparato de dilución Gilson (Gilson 401). La fase móvil fue una disolución desgasificada de ácido cítrico 0,1 mM; octilsulfato de sodio 0,5 mM; acetato de sodio 0,1 M; Na<sub>2</sub>EDTA 0,17 mM; dibutilamina 1 mM y metanol (10% v/v), ajustado a pH 3,5 con PCA 2 M y bombeado a una velocidad de 1,0 ml min<sup>-1</sup>. La detección se llevó a cabo electroquímicamente con un electrodo de carbono vítreo, un electrodo de referencia Ag/AgCl y un detector amperométrico (Gilson 142); la celda del detector se hizo funcionar a 0,75 V. La corriente producida se controló utilizando el soporte lógico Gilson Unipoint HPLC. El límite inferior de detección de dopamina, DOPAC y HVA varió de 350 a 1.000 fmoles.

### Descripción de las Figuras

**Figura 1.** Efecto del compuesto A y la tolcapona (3 mg/kg) sobre la actividad de COMT hepática a las 0,5, 1, 3, 6, 9, 24 y 48 h de la administración del inhibidor de COMT. Los símbolos representan las medias ± ETM de 5 experimentos por grupo. Significativamente diferentes de los valores de los correspondientes controles (\* P <0,05).

**Figura 2.** Efecto del compuesto A y la tolcapona (3 mg/kg) sobre los niveles plasmáticos de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA en ratas tratadas con L-DOPA (12 mg/kg) más benserazida (3 mg/kg), a las 2, 7 y 24 h de la administración del inhibidor de COMT. Las columnas representan las medias ± ETM de 5 experimentos por grupo. Significativamente diferentes de los valores de los correspondientes controles (\* P <0,05).

**Figura 3.** Efecto del compuesto A y la tolcapona (3 mg/kg) sobre los niveles cerebrales de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, dopamina, DOPAC y HVA en ratas tratadas con L-DOPA (12 mg/kg) más benserazida (3 mg/kg), a las 2, 7 y 24 h de la administración del inhibidor de COMT. Las columnas representan las medias ± ETM de 5 experimentos por grupo. Significativamente diferentes de los valores de los correspondientes controles (\* P <0,05).

### Resultados

Se encontró que los compuestos de fórmula general I, p. ej. el compuesto A, eran potentes inhibidores de la COMT hepática, lográndose el efecto inhibitor máximo en el plazo de 60 min después de su administración oral (**Figura 1**). Se observó el efecto inhibitor máximo de la tolcapona en el plazo de 30 min después de la administración (**Figura 1**). Nueve horas después de la administración, la tolcapona produce efectos inhibidores mínimos, mientras que los compuestos de fórmula general I, p. ej., el compuesto A, continúa inhibiendo la actividad de COMT un 90% de los niveles de control (**Figura 1**). Como se muestra en la **Figura 1**, incluso 24 horas después de la administración, los compuestos de fórmula general I, p. ej., el compuesto A, son capaces de inhibir la COMT hepática un 60% de los niveles de los controles, mientras que la tolcapona estaba de nuevo casi desprovista de propiedades inhibitoras de COMT.

La **Figura 2** muestra los niveles de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA en plasma de ratas tratadas con L-DOPA más benserazida a los 2, 7 y 24 h después de la administración de la tolcapona y compuestos de fórmula general I, p. ej., compuesto A, (3 mg/kg). Se administraron L-DOPA más benserazida 1 h antes de la recogida de muestras de sangre. Se escogió este punto de tiempo porque representaba T<sub>max</sub> para la L-DOPA. Como se puede observar, los compuestos de fórmula general I, p. ej., un compuesto A, produjo aumentos significativos en la L-DOPA en plasma acompañados de una marcada disminución en la circulación de 3-O-metil-L-DOPA, siendo esta idéntica en todos los momentos del pretratamiento con compuestos de fórmula general I, p. ej., compuesto A, (1, 7 y 24 h). Los niveles plasmáticos de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA no se veían afectados cuando la tolcapona se administraba con 24 h de antelación. Solamente se observaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de L-DOPA y 3-O-metil-L-DOPA por tolcapona en los puntos de tiempo más cortos de 2 y 7 h después de la administración del compuesto.

La **Figura 3** muestra los niveles de L-DOPA, 3-O-metil-L-DOPA, DOPAC, dopamina y HVA en el cerebro de ratas

5 tratadas con L-DOPA más benserazida a las 2, 7 y 24 h de la administración de la tolcapona y compuestos de  
 fórmula general I, p. ej., compuesto A, (3 mg/kg). Se administraron L-DOPA más benserazida 1 h antes de la  
 recogida de muestras de cerebro. Se escogió este punto de tiempo porque representaba  $T_{max}$  para la L-DOPA.  
 Como se puede observar, los compuestos de fórmula general I, p. ej., compuesto A, produjeron aumentos  
 10 significativos en la L-DOPA, dopamina y DOPAC en el cerebro acompañados por una marcada disminución de la 3-  
 O-metil-L-DOPA en el cerebro, siendo ésta idéntica en todos los momentos antes del tratamiento con compuestos de  
 fórmula general I, p. ej., compuesto A, (1, 7 y 24 h). Los niveles cerebrales de L-DOPA, dopamina, DOPAC y 3-O-  
 metil-L-DOPA no resultaron afectados cuando se administraba la tolcapona con 24 h de antelación. Solamente se  
 observaron cambios significativos en los niveles cerebrales de L-DOPA, dopamina, DOPAC y 3-O-metil-L-DOPA de  
 tolcapona a las 2 y 7 h de la administración del compuesto.

La invención se describirá ahora con referencia al siguiente ejemplo de preparación, que no se pretende que limite la  
 invención en modo alguno.

### Ejemplo 1- Preparación del compuesto A

#### (5-[3-(2,5-Dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobencono-1,2-diol)

15 a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,50 g, 1,318 mmoles) en  
 dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,48 mmoles) en una  
 porción. Después de agitar durante noventa minutos, se añadió 2,5-dicloro-N'-hidroxi-4,6-dimetilnicotinimidamida  
 (0,40 g, 1,71 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 135°C durante cinco horas y luego a  
 20 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-HCl 2N (100 mL) y el producto  
 precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en aire. La recristalización en isopropanol  
 proporcionó un sólido de color amarillo pálido (0,55 g, 72%).

b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,50 g, 0,866 mmoles) en diclorometano (20  
 mL) se le añadió complejo de adición de urea-peróxido de hidrógeno (0,41 g, 4,36 mmoles) en una porción. La  
 25 mezcla se enfrió en un lote de hielo-agua y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,73 g, 3,48 mmoles). La  
 mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche después de lo cual el material  
 insoluble se separó por filtración. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de  
 magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en isopropanol para dar un sólido de color amarillo  
 pálido (0,35 g, 68%).

30 c) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,30 g, 0,5 mmoles) en diclorometano (10 mL)  
 a -78°C en atmósfera de argón se le añadió tribromuro de boro (0,38 g, 1,5 mmoles) gota a gota. La suspensión de  
 color púrpura resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió de nuevo  
 a -78°C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua. Después de agitar a temperatura ambiente  
 durante una hora, el producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C a vacío para  
 proporcionar el compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo (0,18 g, 86%) con un p.f. 237-240°C.

### 35 Ejemplo 2 - Formulación farmacéutica

Se preparan formulaciones farmacéuticas ilustrativas adecuadas de acuerdo con las siguientes especificaciones:

Cápsula:

Compuesto A	15,0%
Monohidrato de lactosa	43,0%
Celulosa microcristalina	30,0%
Povidona	4,0%
Croscarmelosa sódica	5,0%
Talco	2,0%
Estearato de magnesio	1,0%

Cápsula:

Compuesto A	15,0%
Celulosa microcristalina	72,5%
Etilcelulosa	5,0%
Sal de sodio de glicolato de almidón	6,0%
Dióxido de silicio coloidal	0,5%
Estearato de magnesio	1,0%

Comprimido:

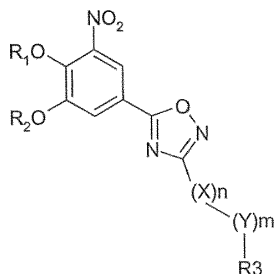
Compuesto A	20,0%
Celulosa microcristalina	25,0%
Fosfato de calcio, dibásico dihidratado	40,0%
Povidona	6,0%
Croscarmelosa sódica	6,0%
Talco	2,0%
Estearato de magnesio	1,0%

**Ejemplo 3 - Régimen de dosificación**

- 5 Los pacientes que padecen un trastorno del movimiento y que están en terapia con L-DOPA se tratan con comprimidos que contienen 50 mg de compuesto de la fórmula general I. Es evidente una mejora significativa en el cuadro clínico.

REIVINDICACIONES

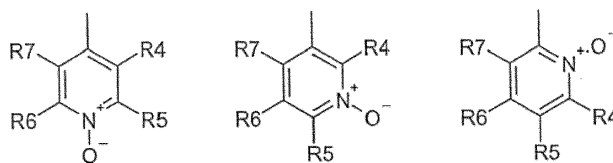
1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



I

5

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno; X significa un grupo metileno; Y representa un átomo de oxígeno o azufre; n representa el número 0, 1, 2 o 3 y m representa el número 0 o 1; R<sub>3</sub> significa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B, ó C, que está conectado como se indica por el enlace sin marcar:



A

B

C

10

donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi o tioarilo, un grupo alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aroilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo o arilsulfonilo, halógeno, un grupo haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo, o tomados juntos significan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos; el término alquilo significa cadenas de carbono, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, grupos alcoxi o halógeno opcionalmente sustituidos; el término heterocicloalquilo representa un anillo cíclico de cuatro a ocho miembros que incorpora opcionalmente otros átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno; el término heteroarilo representa un anillo de cinco o seis miembros que incorpora un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición farmacéutica es una unidad de dosificación individual que comprende de 1 a 500 mg de dicho compuesto o sal.

15

20

25

2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende de 2 a 300 mg de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende de 3 a 100 mg de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende de 5 a 50 mg de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

5. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende 5 mg de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende 50 mg de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

7. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

8. Una composición como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol.

- 9.** Una composición como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
- 10.** Una composición como se reivindica en la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
- 5 **11.** Una composición como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
- 12.** Una composición como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol.
- 10 **13.** Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 14.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de un paciente tratado con L-DOPA y un inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa.
- 15.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 14, en donde el compuesto es como el reivindicado en la reivindicación 10.
- 15 **16.** Una composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde el inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa es carbidopa o benserazida.
- 17.** El paquete que comprende la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, combinado con instrucciones para administrar la composición con un régimen de dosificación que tiene una periodicidad de dosificación que oscila de dos veces al día a una vez cada dos días.
- 20 **18.** El paquete de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el paquete comprende además L-DOPA y/o un inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Figura 1

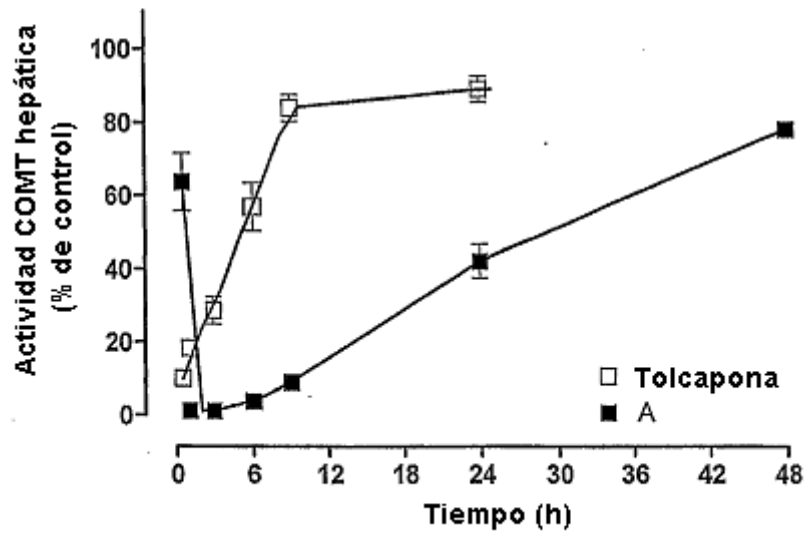




Figura 2

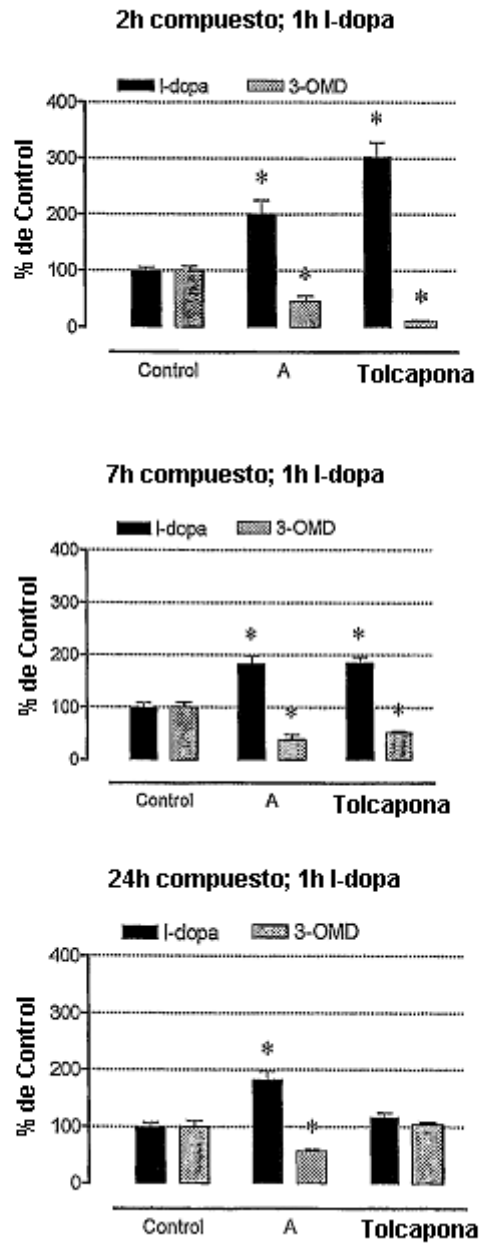


Figura 3

