

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 987**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/US2013/041573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13724708 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2855424**

54 Título: **Metabolitos de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida**

30 Prioridad:

18.05.2012 US 201261649220 P

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

09.01.2018

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue NW Suite 300
Washington, DC 20037, US**

72 Inventor/es:

**DRESSMAN, MARLENE MICHELLE y
PHADKE, DEEPAK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 648 987 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

Metabolitos de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida.

Campo técnico

5 La invención se refiere a metabolitos de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida y sus usos.

Antecedentes de la invención

10 En la patente de EE.UU. N.º 5.856.529 se describe (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida, un específico y potente agonista de los receptores de melatonina MT1R y MT2R en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Se cree que la implicación de los receptores MT1R y MT2R por melatonina regula los ritmos circadianos, incluido el ciclo sueño/vigilia. La (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida es bien tolerada y muestra una potente actividad cronobiótica en modelos preclínicos de desplazamiento de la fase aguda y re inserción crónica.

15 Rajaratnam y col. (The Lancet, 2009, 373(9662), 482-491) se refiere a estudios de fase II y fase III del agonista de melatonina tasimelteon (VEC-162) para el tratamiento del insomnio transitorio asociado con sueño desplazado y tiempo de vigilia. Venkatramanujan y col. (Progres in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2011, 35(4), 913-923) es un artículo de revisión que analiza el uso de agonistas de melatonina para el tratamiento del insomnio primario y el insomnio asociado a depresión.

El documento WO98/25606 A1 se refiere a derivados de benzodióxido, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano y benzodioxano, y sus usos como agentes melatónicos.

20 Vachharajani y col. (Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003, 92(4), 760-772) se refiere a farmacocinética preclínica y a BMS-214778, un agonista del receptor de la melatonina.

Hardeland (Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2009, 5(1), 341-354) es un artículo de revisión que analiza las ventajas de la melatonina de liberación prolongada y el agonista sintético melatónico.

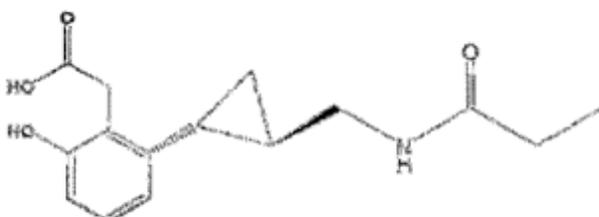
Sumario de la invención

25 La invención proporciona metabolitos de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida, procedimientos para su uso, y composiciones que contienen los metabolitos. Los metabolitos incluyen un análogo de ácido fenol-carboxílico (M9) y un análogo de hidroxipropil-fenol (M11). Cada uno se forma en seres humanos después de la administración oral de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida.

30 Aspectos de la invención incluyen compuestos aislados de Fórmulas II y III, que incluyen sales, solvatos, e hidratos de los mismos, en forma amorfa o cristalina. Por "aislado" se entiende que los compuestos se han aislado de plasma humano o se han obtenido sintéticamente.



Fórmula II (M11)



Fórmula III (M9)

35 Aunque se representa en el presente documento la configuración R-trans, la invención comprende, sin embargo, estereoisómeros de la misma, es decir, R-cis, S-trans, y S-cis.

Otro aspecto de la invención incluye una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto más de la invención incluye los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno del sueño en un individuo, comprendiendo el procedimiento: administrar directamente al individuo una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos anteriores. Por "directamente" se entiende que el compuesto no se entrega indirectamente tal como mediante la administración de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida.

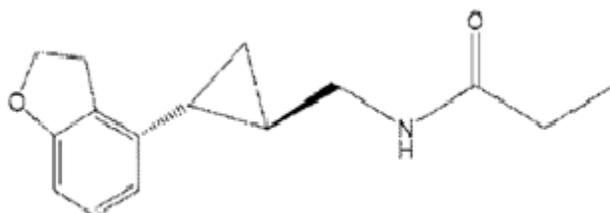
10 Otro aspecto más de la invención incluye los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno del ritmo circadiano o un trastorno con un componente circadiano en un individuo, comprendiendo el procedimiento: administrar directamente al individuo una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos anteriores.

Los aspectos ilustrativos de la presente invención están diseñados para resolver los problemas descritos en el presente documento.

15 Estas y otras características de la presente invención se entenderán más fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada de los diversos aspectos de la invención.

Descripción detallada de la invención

20 Como se ha señalado anteriormente, la invención se refiere a metabolitos humanos aislados de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida y sus usos. A continuación, la Fórmula I, muestra la estructura de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida, a veces denominada tasimelteon en el presente documento.



Fórmula I

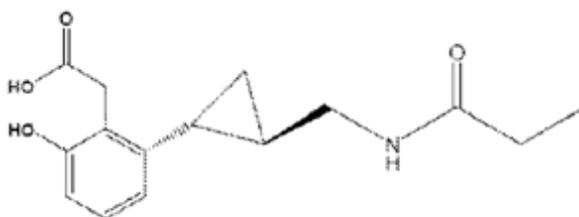
En seres humanos y sin pretender estar obligado a esta explicación, parece que Tasimelteon se metaboliza directamente a M9 y a M11. M11 parece metabolizarse además a M9.

25 La desalquilación oxidativa da como resultado la apertura del anillo furano de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida para producir metabolito M11, cuya estructura se muestra a continuación en la Fórmula II.



Fórmula II (M11)

30 La oxidación adicional produce el metabolito M9, un derivado de ácido fenol-carboxílico de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida, cuya estructura se muestra a continuación en la Fórmula III. El metabolito M9 se puede formar a partir del metabolito M11.



Fórmula III (M9)

La presente invención incluye los compuestos aislados en las Fórmulas II y III, sales, solvatos, hidratos, enantiómeros, estereoisómeros, formas amorfas y cristalinas de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas. Como tales, las referencias a compuestos de Fórmula II o III incluyen sal, solvato, hidrato, enantiómero, estereoisómero y formas amorfas y cristalinas de los mismos.

A sujetos varones sanos se administró (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil] metil]propanamida radiomarcado con ^{14}C en dosis de 100 $\mu\text{Ci}/100$ mg. Después, se recogieron muestras de plasma, orina y de materia fecal de los sujetos a intervalos de tiempo predeterminados después de la administración (0,5 h, 1 h, 2 h, 8 h y 24 h para el plasma; 0-6 h, 6-12 h, 12-24 h y 24-72 h para la orina; y 0-24 h, 24-48 h y 48-120 h para las heces). Las muestras de plasma y materia fecal se sometieron a extracción con metanol para retirar las proteínas. Todas las muestras se centrifugaron para retirar los sólidos antes de la radiocromatografía HPLC. La radioactividad en cada fracción se determinó mediante la tecnología de contador de centelleo y luminiscencia en microplacas Packard TopCount[®] NXT[®]. Los extractos de orina, plasma y materia fecal seleccionados se analizaron por CL/EM, junto con un monitor de radioactividad.

La presencia proporcional de (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida y los metabolitos M9 y M11 en plasma, orina y heces de los sujetos se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1 - Tasimelteon y metabolitos seleccionados en plasma, orina y heces

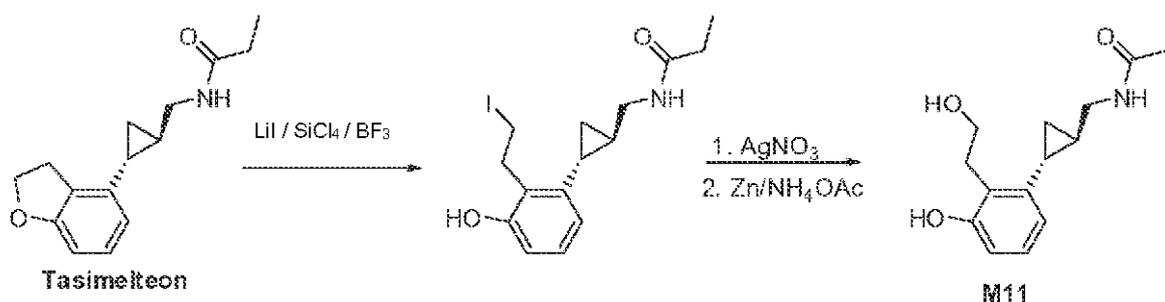
Compuesto	Plasma (% de ABC)	Orina (0-72 h) (% de la dosis)	Heces (0-120 h) (% de la dosis)	Excrementos totales (% de la dosis)
Tasimelteon	8,22	no detectado	0,04	0,04
M9	19,79	29,69	0,85	30,54
M11	3,56	no detectado	no detectado	no detectado

Como puede verse, el metabolito M9 es un metabolito circulante mayoritario que representa casi el 20 % de la radioactividad de plasma total. Tasimelteon sin modificar (aproximadamente 8 %) y metabolito M11 (aproximadamente 3,5 %) también se detectaron en las muestras de plasma (la radioactividad de plasma restante se encontró en otros metabolitos, que no se muestran).

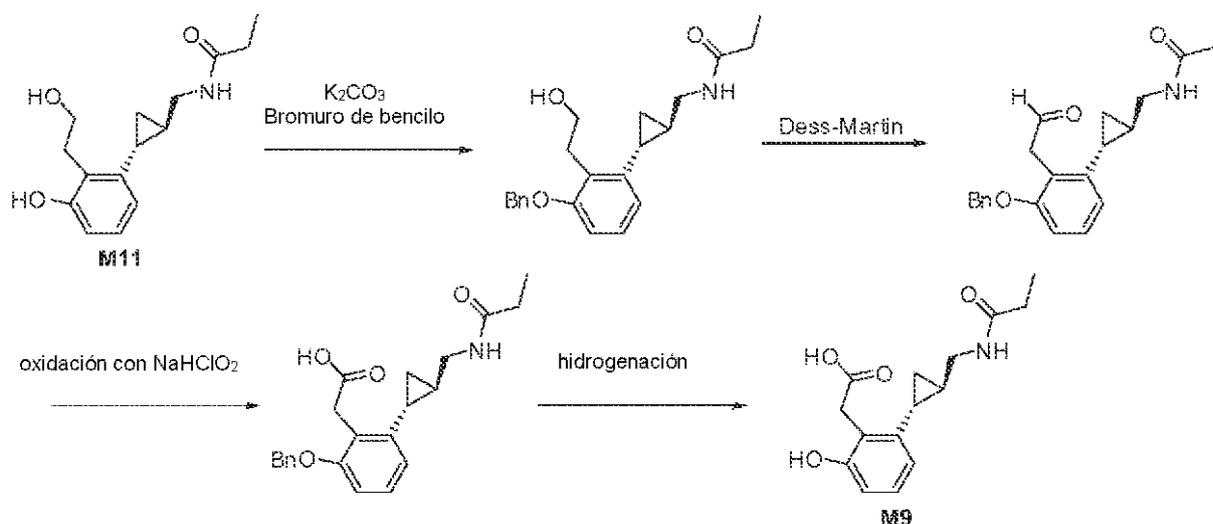
Ni tasimelteon sin modificar ni metabolito M11 se encontraron en las muestras de orina de 0-72 h. Metabolito M9, que comprende casi el 30 % de la radioactividad de la dosis administrada, representa un importante metabolito de la orina. Solo tasimelteon sin modificar y metabolito M9 se encontraron en las muestras fecales representando, ambos, metabolitos fecales minoritarios. Todos los metabolitos fecales representaron menos del 1 % de la radioactividad de la dosis administrada.

Los metabolitos M9 y M11 también pueden ser sintetizados. Específicamente, el metabolito M11 se puede sintetizar a partir de tasimelteon y el metabolito M9 puede sintetizarse a partir del metabolito M11. Las vías de síntesis para la producción de los metabolitos M11 y M9 se muestran a continuación en las Ecuaciones 1 y 2, respectivamente.

Ecuación 1



Ecuación 2



Las composiciones según la invención se administran generalmente por vía oral, aunque también se pueden usar otras vías de administración, p.ej., parenteral, intravenosa, intramuscular, bucal, en grageas, transdérmica, transmucosa, etc. También se pueden usar formas de liberación controlada, p.ej., sostenida, pulsátil o retardada, incluidas formas de liberación prolongada. Formas ilustrativas incluyen las divulgadas en los documentos WO2003037337 y WO2004006886, con respecto a tasimelteon. Las formas de dosificación unitaria según la invención contienen normalmente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg de compuestos de Fórmulas II y III.

Una "cantidad eficaz", como se usa esta frase en el presente documento, comprende una cantidad suficiente para producir un efecto profiláctico o terapéutico deseado, tanto si se administra sola o en combinación con un complemento. Dicha cantidad eficaz variará dependiendo, por ejemplo, de la gravedad del trastorno o el síntoma que se está tratando, el individuo a quien se administra la composición, la composición misma y su vía de administración. En general, la dosis de los compuestos de fórmulas II y III estarán en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, p.ej., aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Dichas dosificaciones pueden estar en una o más formas de dosificación unitaria.

Se entenderá que el protocolo de dosificación, incluida la cantidad o cantidades de los compuestos de fórmulas II y/o III realmente administradas, será determinado por un médico ante las circunstancias relevantes, que incluyen, por ejemplo, la afección a tratar, la vía o vías de administración elegidas, la edad, el peso y la respuesta del individuo a quien se administra el compuesto o compuestos y la gravedad del síntoma o síntomas del individuo.

Normalmente, los compuestos de Fórmulas II o III se administrarán como una composición farmacéutica que comprende como principio activo esencial o uno de los principios activos esenciales al menos un compuesto de este tipo asociado con un portador sólido o líquido farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que emplean técnicas estándares y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de esta invención incluyen formas de dosificación adecuadas para la administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdérmica, bronquial o nasal. Así, si se usa un portador sólido, la preparación puede comprimirse y situarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o en forma de un trocisco o una gragea. El portador sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes en la fabricación de comprimidos, disgregantes, agentes humectantes y similares. Si se desea, el comprimido puede ser recubierto con una película por técnicas convencionales. Si se emplea un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda, un vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluidos aceites comestibles), conservantes, así como agentes saborizantes y/o colorantes. Para la administración parenteral, normalmente un vehículo comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque también se pueden usar soluciones salinas, soluciones de glucosa y similares. También se pueden usar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes de suspensión convencionales. También se pueden añadir agentes conservantes y tampón convencionales y similares a las formas de dosificación parenteral.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por técnicas convencionales adecuadas para la preparación deseada que contengan cantidades adecuadas de los compuestos de Fórmulas II o III. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1985.

5 En la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en la invención, el principio o principios activos, normalmente se mezclarán con un portador o serán diluidos por un portador, o serán contenidos dentro de un portador que puede estar en forma de una cápsula, un saquito, un papel u otro envase. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, saquitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio 10 líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de portadores y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metil- y propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de 15 magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento o en la prevención de trastornos del ritmo circadiano y/o trastornos con un componente circadiano, trastornos del sueño y cualquier otro trastorno para el que está indicado un agonista de melatonina. Dichos trastornos del ritmo circadiano y/o trastornos con un componente circadiano subyacente incluyen, desfase horario, trastorno del sueño en el trabajador a turnos (TSTT), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, 20 epilepsia, migraña, hipertensión nocturna, obesidad y/o diabetes tipo 2 e insuficiencia de testosterona. Los trastornos del sueño que pueden ser tratados o evitados incluyen, por ejemplo, insomnio, escaso tiempo total del sueño (sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) más las etapas 1, 2, 3 o 4 de sueño no MOR (NMOR)), escasa eficiencia del sueño (eficiencia del sueño = ((tiempo dormido/oportunidad de dormir) * 100), despertar después del inicio del sueño (WASO; medido en minutos despierto después de caer en el sueño persistente o la fracción de tiempo despierto desde el sueño persistente hasta "luces encendidas") y latencia prolongada hasta sueño persistente (LPS; tiempo entre "luces apagadas" y el inicio del sueño persistente).

La descripción anterior de los diversos aspectos de la invención se ha presentado con fines de ilustración y descripción.

REIVINDICACIONES

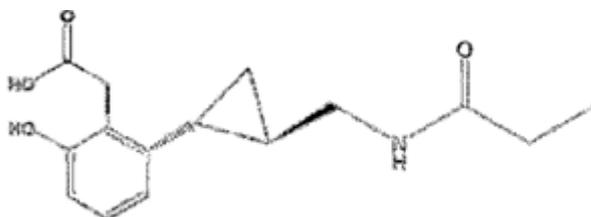
1. Un compuesto aislado de Fórmula II



Fórmula II

o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato del mismo, en forma amorfa o cristalina.

5 2. Un compuesto aislado de Fórmula III



Fórmula III

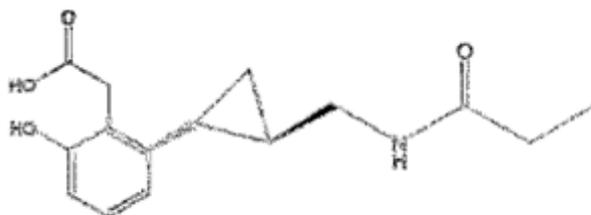
o una sal, estereoisómero, solvato o hidrato del mismo en forma amorfa o cristalina.

3. Una composición farmacéutica que comprende:

10 al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto de Fórmula II, un compuesto de Fórmula III, y sales, estereoisómeros, solvatos e hidratos del mismo, en forma amorfa o cristalina



Fórmula II



Fórmula III

y un portador farmacéuticamente aceptable.

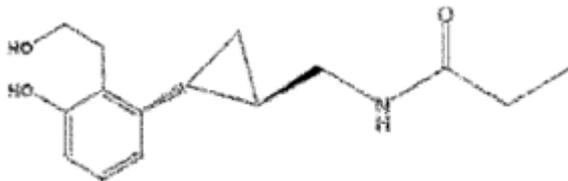
15 4. La composición de la reivindicación 3 en formas de dosificación unitaria, en donde dichas formas de dosificación unitaria comprenden al menos un compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento o prevención de al menos uno de los siguientes: trastorno del ritmo circadiano, trastorno con un componente circadiano o trastorno del sueño.

20 5. La composición de la reivindicación 4, en donde la cantidad es eficaz para el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en: insomnio, escaso tiempo total del sueño, despertar después del inicio del sueño (WASO), escasa eficiencia del sueño y latencia prolongada hasta sueño persistente (LPS).

6. La composición de la reivindicación 4, en donde la cantidad es eficaz para el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano o un trastorno con un componente circadiano seleccionados del grupo que consiste en: desfase horario, trastorno del sueño en el trabajador a turnos (TSTT), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor,

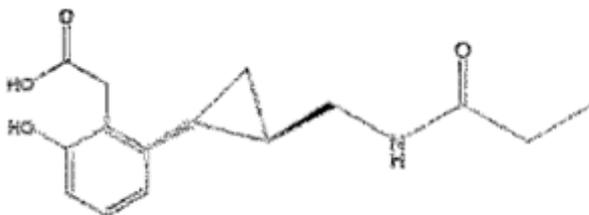
trastorno afectivo estacional, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, epilepsia, migraña, hipertensión nocturna, obesidad y/o diabetes tipo 2 e insuficiencia de testosterona.

7. Un compuesto de Fórmula II y/o un compuesto de Fórmula III



Fórmula II

5



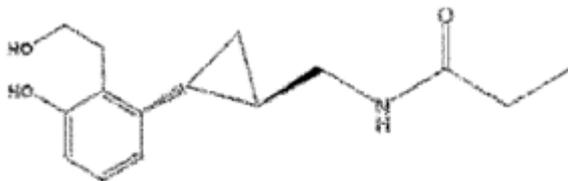
Fórmula III

10

para su uso en el tratamiento o prevención de al menos uno de los siguientes: trastorno del sueño, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, epilepsia, migraña, hipertensión nocturna, obesidad, diabetes tipo 2 o insuficiencia de testosterona en un individuo.

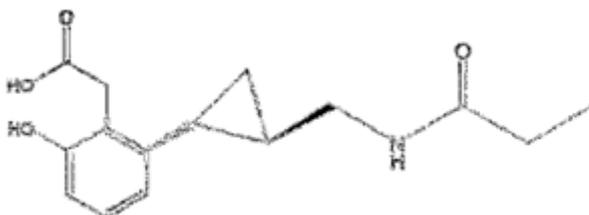
8. El compuesto de uso de la reivindicación 7, en donde el trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en: insomnio, escaso tiempo total del sueño, despertar después del inicio del sueño (WASO), escasa eficiencia del sueño y latencia prolongada hasta sueño persistente (LPS).

9. Un compuesto de Fórmula II y/o un compuesto de Fórmula III,



Fórmula II

15



Fórmula III

para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del ritmo circadiano o un trastorno con un componente circadiano en un individuo.

20

10. El compuesto de uso de la reivindicación 9, en donde el trastorno del ritmo circadiano o el trastorno con un componente circadiano se selecciona del grupo que consiste en: desfase horario, trastorno del sueño en el trabajador a turnos (TSTT), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, epilepsia, migraña, hipertensión nocturna, obesidad y/o diabetes tipo 2 e insuficiencia de testosterona.