

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 706**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/36	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 38/11	(2006.01)		
A61K 31/136	(2006.01)		
A61K 31/16	(2006.01)		
A61K 31/196	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)		
A61K 31/4168	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/EP2014/077635**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086836**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14812465 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 3079688**

54 Título: **Derivado de cromona como un antagonista del receptor de la dopamina D3 para su utilización en el tratamiento de un trastorno del espectro autista**

30 Prioridad:

13.12.2013 EP 13306726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2018

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**AUCLAIR, AGNÈS;
MOSER, PAUL y
SOKOLOFF, PIERRE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 657 706 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).

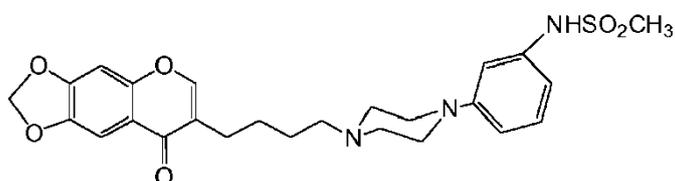
DESCRIPCIÓN

5 Derivado de cromona como un antagonista del receptor de la dopamina D3 para su utilización en el tratamiento de un trastorno del espectro autista.

10 La invención se refiere a la N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su utilización como medicamento para el tratamiento de déficits de interacción social asociados a un trastorno del espectro autista.

15 La solicitud de patente WO 2011/027289 describe derivados de la cromona, un proceso para su preparación y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. De acuerdo con el documento WO 2011/027289, los derivados de la cromona son agonistas parciales o antagonistas parciales del receptor de la dopamina D3.

20 Particularmente, el documento WO 2011/027289 describe la N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (Ejemplo nº 21 del documento WO 2011/027289) que corresponde a la fórmula 1.



20 Fórmula 1

25 El documento WO 2011/027289 expone que de entre las enfermedades que se van a tratar con derivados de la cromona se encuentran la enfermedad de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, discinesias asociadas a la enfermedad de Parkinson, deficiencia cognitiva opcionalmente asociada a la edad o a la enfermedad de Alzheimer, trastorno del estado de ánimo, temblor hereditario, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, impotencia sexual, eyaculación precoz, alcoholismo y adicción a la nicotina. En particular, el documento WO 2011/027289 no describe ni reivindica los trastornos del desarrollo neurológico.

30 Los trastornos del desarrollo neurológico son un grupo de trastornos con inicio en el periodo de desarrollo. Estos trastornos se manifiestan normalmente en la infancia y se caracterizan por una deficiencia del desarrollo que produce deterioro del funcionamiento personal, social, académico u ocupacional. La gama de discapacidades varía entre limitaciones muy específicas de aprendizaje o el control de funciones ejecutivas y deficiencias globales de habilidades sociales o de la inteligencia.

35 Entre los trastornos del desarrollo neurológico el autismo se ha caracterizado como un problema infantil distinto de las psicosis y sus signos y síntomas descritos por Kanner en 1943 (L. Kanner "Autistic Disturbances of Affective Contact", *Nervous Child* 2:217-50, 1943) que incluyen varios problemas de comportamiento y habilidades. El autismo incluye el autismo infantil típico o autismo de Kanner, el síndrome de Asperger que conserva el lenguaje y las funciones cognitivas y el trastorno generalizado del desarrollo, no especificado de otra forma (comúnmente abreviado como PDD-NOS), que se diagnostica cuando no se cumple un conjunto completo de criterios para el autismo o el síndrome de Asperger. Otras clasificaciones, como la International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10ª revisión (ICD-10) de la Organización Mundial de la Salud, incluye aún más subcategorías. La variabilidad de los síntomas y las presentaciones del autismo entre estas distintas categorías de diagnóstico hace difícil comprender a qué síntoma en particular se dirige un tratamiento terapéutico.

45 Sin embargo, muy recientemente el diagnóstico del autismo ha cambiado notablemente para reconocer los déficits sociales que distinguen al autismo y los trastornos afines de otros trastornos del desarrollo neurológico (Rapin I, Tuchman RF. *Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. Pediatr Clin North Am.* 2008; 55(5):1129-46) y para unificar el diagnóstico bajo el nombre único de trastorno del espectro autista (TEA). De acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, American Psychiatric Association, *American Psychiatric Publishing*, Washington D.C., 2013), el TEA se caracteriza por déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social a través de múltiples contextos, incluyendo déficits en la reciprocidad social, comportamientos comunicativos no verbales utilizados para la interacción social y habilidades para el desarrollo, el mantenimiento y la comprensión de las relaciones. Además de los déficits de comunicación social, el diagnóstico del trastorno del espectro autista requiere la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos, intereses o actividades.

60 En el diagnóstico del TEA las características clínicas individuales se indican mediante la utilización de especificadores que describen los síntomas autistas y su gravedad. Así, de acuerdo con el DSM-5, el trastorno

se diagnostica con los siguientes criterios de diagnóstico:

A: Comunicación e interacción social a través de múltiples contextos (se requieren los 3).

- 5 • déficits en la reciprocidad social y emocional.
- déficits en los comportamientos comunicativos no verbales, utilizados para la interacción social.
- déficits en el desarrollo y el mantenimiento de relaciones.

B: Comportamiento restringido, repetitivo (se requiere cualquiera de los 2).

- 10 • discurso estereotipado repetitivo, movimientos motores o uso de objetos.
- apego excesivo a rutinas, patrones ritualizados de comportamientos verbales o no verbales o resistencia excesiva al cambio.
- 15 • intereses fijos, altamente restringidos, que son anormales en cuanto a la intensidad del enfoque.
- hiper- o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en el aspecto sensorial del medio ambiente.

C: Los síntomas deben estar presentes en el periodo inicial de desarrollo.

D: Los síntomas provocan una discapacidad clínicamente significativa de las áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes del funcionamiento actual.

E: Estas alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual o por retraso en el desarrollo global.

El TEA es un trastorno neuropsiquiátrico altamente hereditario: la tasa de concordancia alcanza hasta 90% en gemelos monocigóticos y 10% en gemelos dicigóticos (revisado en Won *et al.*, *Front. Mol. Neurosci.* 2013, vol 6, art. 19). Sin embargo, el TEA es un trastorno de etiología heterogénea en el que ninguna mutación genética única cuenta para más de 1 a 2% de los casos (Abrahams *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, 2008, vol 9, p 341-355). Hasta el momento, los análisis de vinculación y candidato-gen, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y las evaluaciones de las variaciones cromosómicas han dejado al descubierto una amplia gama de genes con mutaciones predisponentes y polimorfismos asociados con el TEA (Persico *et al.*, *Behav. Brain Res.* 2013, vol 251, p 95-112). Ninguno de estos estudios ha identificado el DRD3 como un gen de susceptibilidad para el TEA.

En 2009, de Krom y sus colaboradores realizaron un estudio de asociación genética de 1.536 polimorfismos de nucleótido único (SNP) presentes en 132 genes candidatos, en una muestra de 144 pacientes con TEA y 404 individuos de control (de Krom *et al.*, *Biol. Psychiatr.* 2009, vol 65, p 625-630). Se descubrieron 31 polimorfismos de nucleótido único asociados positivamente a un valor *P* inferior a 0,01, los cuales, fueron examinados en una segunda muestra de 128 pacientes con TEA y 124 individuos de control. Se descubrió que solamente el polimorfismo de nucleótido único rs167771 presentaba una asociación positiva en las dos muestras de TEA y en un análisis estadístico conjunto. Una asociación que no fue confirmada después de la corrección estadística para múltiples pruebas, también se descubrió entre el riesgo del alelo del rs167771 y un menor riesgo de comportamiento repetitivo en pacientes con TEA, pero no de otros dominios sintomáticos del TEA (Staal *et al.*, *J. Autism Dev. Disord.* 2012, vol 42, p 885-888).

El polimorfismo de nucleótido único rs167771 está presente en el segundo intrón del gen del receptor de la dopamina D3. El receptor de la dopamina D3 se expresa casi exclusivamente en el sistema nervioso central, particularmente en el área estriatal ventral, una región del cerebro que ejerce un rol importante en el control de las emociones y la cognición (Sokoloff *et al.*, *Nature* 1990, vol 347, p 146-151). El receptor de la dopamina D3 existe en dos formas alélicas generadas por un polimorfismo de nucleótido único denominado rs6280 (también conocido como CM033372 o polimorfismo *Ball*) en la secuencia de codificación, lo que conduce a dos secuencias de aminoácidos que contienen ya sea un residuo de una serina (Ser) o de una glicina (Gly) en la posición 9 (Lannfelt *et al.*, *Psychiatric Genetics* 1992, vol 2, p 249-256). El alelo Gly/Gly es un alelo de ganancia de función, ya que cuenta con una afinidad cuatro veces mayor por la dopamina y responde más a la dopamina que el alelo Ser/Ser (Jeanneteau *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, vol 103, p 10753-10758). Un tratamiento terapéutico basado en la intervención en el receptor de la dopamina D3 podría prever si el trastorno que va a ser tratado está vinculado ya sea con la ganancia de función (alelo Gly/Gly) o la pérdida de función (alelo Ser/Ser). Por ejemplo, los antagonistas del receptor de la dopamina D3 pueden ser útiles para el tratamiento de un trastorno relacionado con el alelo Gly/Gly de ganancia de función.

La base de datos genéticos del genoma humano e!Ensembl (disponible en <http://www.ensembl.org>) indica que los dos polimorfismos de nucleótido único rs167771 y rs6280 pertenecen al mismo cóntigo NT_005612.16 del conjunto GRCh37.p10 y están separados por 14.540 pares de bases. Los datos de las tablas de desequilibrio de vinculación (disponibles asimismo en <http://www.ensembl.org>) indican un desequilibrio parcial de la vinculación

entre rs167771 y rs6280, con valores cuadrados de r (Pritchard *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, vol 69, p 1-14), comprendidos entre 0,245 y 0,610 en diferentes poblaciones. Esto indica que la asociación genética del rs167771 en el TEA no implica formalmente una vinculación del TEA con el polimorfismo de nucleótido único rs6280 funcional en el receptor de la dopamina D3. En consecuencia, en otro estudio en una muestra pequeña de 50 pacientes no se descubrió que el rs6280 estuviera asociado con el TEA (Martineau *et al.*, *Dev Med Child Neurol*, 1994, 36: 688-697).

No existe una cura para el TEA. Los antipsicóticos atípicos, como risperidona o aripiprazol, están aprobados por la US Food and Drugs Administration para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista, incluyendo los síntomas de agresión hacia los demás, autolesiones deliberadas, berrinches y cambios rápidos de humor, que no pertenecen a los síntomas principales que definen el TEA. Los adolescentes y adultos jóvenes con TEA también son propensos a la ansiedad y a la depresión, que pueden ser tratadas con fármacos antidepressivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Sin embargo, no existe ningún tratamiento aprobado dirigido a los síntomas principales del TEA, es decir, los déficits en las interacciones sociales y la comunicación y los intereses restringidos.

Además, los estudios genéticos no son concluyentes y no enseñan un método para el tratamiento del TEA, especialmente de los déficits en las interacciones sociales.

En el contexto de la presente invención se ha descubierto que la N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida que se describe en el documento WO 2011/027289 resultó muy beneficiosa en un modelo animal que recapitula los síntomas principales del TEA, que se basa en la exposición prenatal al valproato.

El ácido valproico o sus sales de valproato son fármacos anticonvulsivos, por ejemplo el Depakote utilizado para tratar la epilepsia, un conjunto común y diverso de trastornos neurológicos crónicos caracterizados por convulsiones no provocadas. El valproato se utiliza asimismo en el tratamiento del trastorno bipolar, un trastorno del estado de ánimo psiquiátrico que presentan episodios de un estado de ánimo elevado o agitado conocido como manía (o hipomanía, dependiendo de la gravedad), que alterna con episodios de depresión. Los efectos teratogénos (anormalidades vinculadas con el cierre del tubo neural) del valproato se conocen desde hace 30 años, a partir de estudios retrospectivos. También se descubrieron casos de TEA en niños de madres que habían tomado valproato durante el embarazo, lo que llevó a la advertencia respecto al valproato y del riesgo del TEA en mujeres embarazadas. Recientemente se confirmó el riesgo asociado del valproato mediante estudios prospectivos, que indicaron que existe un aumento de 10 veces en el riesgo de TEA (Tomson *et al.*, *Lancet Neurol* 2012, vol 11, p 803-813; Bromley *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, vol 84, p 637-643). Se supone que el valproato causa TEA al interferir con el mecanismo epigenético que acciona el cierre del tubo neural durante el desarrollo intrauterino (Kataoka *et al.*, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013, vol 16, p 91-103).

En el modelo de TEA en rata se administró valproato a hembras preñadas, un día embrionario determinado, típicamente el día 12, que corresponde al tiempo de cierre del tubo neural en esta especie, y la cría, cuando se observa durante la infancia y la adolescencia, presenta anomalías conductuales marcadas y específicas, acompañadas de unos pocos signos físicos (revisado en Roulet *et al.*, *Neurotoxicol. Teratol.* 2013, vol 36, p 47-56). Las anomalías conductuales inducidas por valproato son fuertes reminiscencias de los síntomas del TEA e incluyen:

- Alteraciones de la conducta social
- Patrones estereotipados/repetitivos de la conducta
- Alteración sensorial y de comunicación.

Además, el fenotipo incorpora asimismo unos reordenamientos morfológicos típicos del TEA, tales como un número reducido o la densidad de las espinas dendríticas neuronales en la corteza prefrontal (Bringas *et al.*, *Neuroscience* 2013, vol 241, p 170-187), lo que dota al modelo de valproato con ratas de validaciones de constructo y aparente para un modelo animal fisiopatológico del TEA.

Para evaluar el potencial de la N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida, un antagonista potente del receptor de la dopamina D3 (ver el ejemplo 1) para el tratamiento del TEA, se evalúa en el contexto de la presente invención en el modelo de rata del TEA (ejemplo 2). Como se describe en el ejemplo 2, el clorhidrato de N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida puede revertir el déficit de la conducta social en ratas jóvenes prenatalmente expuestas al valproato, administrado en una dosis única. Se muestra así en el contexto de la presente invención que dicho compuesto se puede utilizar para el tratamiento del TEA.

Tal como se utiliza anteriormente, el término "receptor de la dopamina D3", "receptor D3" o "DRD3" se refiere a un subtipo de receptor de la dopamina expresado principalmente en el sistema límbico (Sokoloff P *et al.*, *Nature* 1990, vol 347, p 146-151). El receptor de la dopamina D3 se describe en la solicitud de patente internacional WO 91/15513. Tal como se utiliza anteriormente, el término "agonista parcial del receptor D3" indica un compuesto que forma un complejo con el receptor de la dopamina D3 y actúa como un agonista antagonista combinado, es

decir, que induce una respuesta fisiológica de una intensidad menor que la del mediador natural, dopamina. *In vitro*, en una célula que expresa el receptor de la dopamina D3, un agonista parcial del receptor de la dopamina D3 produce una respuesta activa de intensidad máxima, que es menor que la producida por la dopamina o por un agonista completo, por ejemplo la quinpirol (trans(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H(o 2H)pirazolo[3,4g]quinolina. Un agonista parcial del receptor de la dopamina D3 también puede prevenir parcialmente la respuesta producida por la dopamina u otros agonistas completos. Tal como se utiliza anteriormente, el término "un antagonista del receptor de la dopamina D3" se refiere a una molécula que forma un complejo con el receptor de la dopamina D3 y que puede prevenir una respuesta desencadenada por la dopamina o por un agonista de la misma en una célula que expresa el receptor de la dopamina D3.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sales" se refiere a ácido inorgánico, ácido orgánico, base inorgánica o sales de adición de base orgánica del compuesto de la presente invención. Como ejemplo, se pueden mencionar las sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, metanosulfónico, esteárico, láctico. Preferentemente, las sales son farmacéuticamente aceptables, es decir, no son tóxicas para el paciente al que se administran. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen ningún efecto adverso alérgico u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal o humano. Cuando se utiliza en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante o excipiente, tal como un conservante, desintegrador de relleno, agente humectante, emulsionante, dispersante, agente antibacteriano o antifúngico o también agentes que permiten retrasar la absorción y la reabsorción intestinal y digestiva. La utilización de estos medios o vectores es muy conocida en la técnica. Excepto cuando el agente es incompatible químicamente con el compuesto según la invención está prevista su utilización en composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto según la invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, en el contexto de la invención, el término "tratamiento" se refiere a la prevención o la inhibición de la aparición o progresión de la afección a la que se aplica el término, o de uno o más síntomas de dicha afección. "Cantidad terapéuticamente activa" se refiere a una cantidad de un compuesto según la invención que resulta eficaz para obtener el efecto terapéutico deseado, de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención, el término "paciente" se refiere a un ser humano afectado o muy susceptible de ser afectado por el TEA.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente un clorhidrato, se utiliza como un medicamento para el tratamiento de los déficits de interacción social asociados al TEA. Además, la invención se refiere a composiciones que contienen el compuesto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento para el tratamiento de los déficits de interacción social asociados al TEA. Como otra forma de realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que combinan el compuesto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros medicamentos que es conocido que se utilizan para tratar a los pacientes con TEA y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamentos para el tratamiento de los déficits de interacción social asociados al TEA. Preferentemente, el compuesto según la invención se combina con un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en memantina, amantadina, baclofeno, R-baclofeno, fenobam, acamprosato, bumetanida, carpipramina, oxitocina, vasopresina y mezclas de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones según la invención se pueden administrar por vía oral, transdérmica, parenteral, nasal o rectal. Especialmente, las composiciones se pueden administrar por vía oral en una formulación apropiada. Las dosis del compuesto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida) en las composiciones de la invención se pueden ajustar para obtener una cantidad de sustancia activa que resulta eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para una composición característica del método de administración. Por lo tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento y de otros factores como el peso corporal del paciente. Las dosis pueden ser de 0,001 a 10 mg por kg de peso corporal. Las dosis preferidas se encuentran en el intervalo de 0,05 a 2 mg por kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1

El clorhidrato de N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida se evaluó *in vitro* como un ligando del receptor de la dopamina D3 y modulador de la actividad de ese receptor, según la invención, en células que expresan el receptor de la dopamina D3 recombinante humano o el receptor de la dopamina D2 recombinante humano. La constante de inhibición (K_i) se

medió por inhibición de la unión de espiperona [³H], como es descrito por Cussac *et al.*, En *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000, vol 361, p 569-572. Se demuestra que el compuesto según la invención actúa como un ligando potente del receptor de la dopamina D3, con valores de K_i de 0,17 nanomol·litro⁻¹. Este mismo compuesto exhibe una afinidad notable por el receptor de la dopamina D2 que es 71 veces más débil.

Se evalúa el compuesto según la invención para determinar su actividad agonista, agonista parcial o antagonista en los receptores de la dopamina D3 mediante la utilización de la prueba de la actividad de la MAP cinasa en los receptores de la dopamina D3 recombinantes humanos (Cussac *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 1999, vol 56, p 1025-1030). La actividad intrínseca de este compuesto fue nula, lo que indica que es un antagonista completo.

Ejemplo 2

El clorhidrato de N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida se evaluó en la interacción social de crías de ratas hembras a las que se administró ácido valproico como una sal de sodio. Los parámetros experimentales del modelo de rata de ácido valproico del autismo se adaptaron a partir de datos publicados (Dendrinis *et al.*, *Front. Integr. Neurosci.* 2011, vol 5, art 68; Markram *et al.*, *Neuropsychopharm.* 2007, vol 33, p 901-912; Schneider *et al.*, *Neuropsychopharm.* 2005, vol 30, p 80-89)).

Método:

Ratas hembras Sprague-Dawley [OFA (SD) de Charles River Lyon, Francia] preñadas (día embrionario máx. 8) fueron puestas en cuarentena durante 4 días. Los animales fueron alojados en grupo (2 por jaula) en una jaula con un fondo completo (Jaula ML-H, 370 x 235 x 180 mm, L x W x H; superficie del piso 870 cm²) en una habitación con ambiente controlado (temperatura de 21 ± 1°C; humedad relativa 55 ± 5%), bajo un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (luces encendidas a las 07:00 am), con alimentos (A04, Safe, Augy, Francia) y agua filtrada (diámetro del poro de 0,2 µm) de libre acceso. Hasta el destete de las crías, los animales fueron cambiados una sola vez por semana, con el fin de molestarlos lo menos posible. Se proporcionó un enriquecimiento ambiental (material de anidación).

En los días embrionarios 12 y 13 (E12-E13), las hembras se pesaron y recibieron tres inyecciones intraperitoneales de 2,4 ml/kg de valproato de sodio (NaVPA, 200 mg/kg). El valproato de sodio se disolvió en solución salina al 0,9% para presentar una concentración de 83,3 mg/ml, pH 7,3. Las hembras de control recibieron tres inyecciones intraperitoneales de solución salina (2,4 ml/kg). Después de la tercera inyección, las hembras fueron alojadas individualmente en jaulas de tipo ML-H y se les dejó criar a sus camadas. Las crías fueron destetadas entre 21 a 23 días tras el nacimiento.

Una rata expuesta a valproato de sodio o a la solución salina y una rata no expuesta extraña se colocaron en las esquinas opuestas de un área (área negra 70 cm x 70 cm x 30 cm, L x l x H). Se evaluaron el comportamiento individual relacionado con la interacción social tal como tras el aseo, oler o morder a la otra rata, así como saltar sobre la otra rata, iniciado por la rata examinada hacia la rata extraña durante un periodo de 10 min.

Resultados:

Los efectos de la administración aguda del compuesto según la invención en la conducta de interacción social en las crías de madres tratadas con solución salina o valproato de sodio se resume en la figura 1.

Los datos representados son la media ± el error estándar de la media para n = 10 ratas (5 hembras y 5 machos).

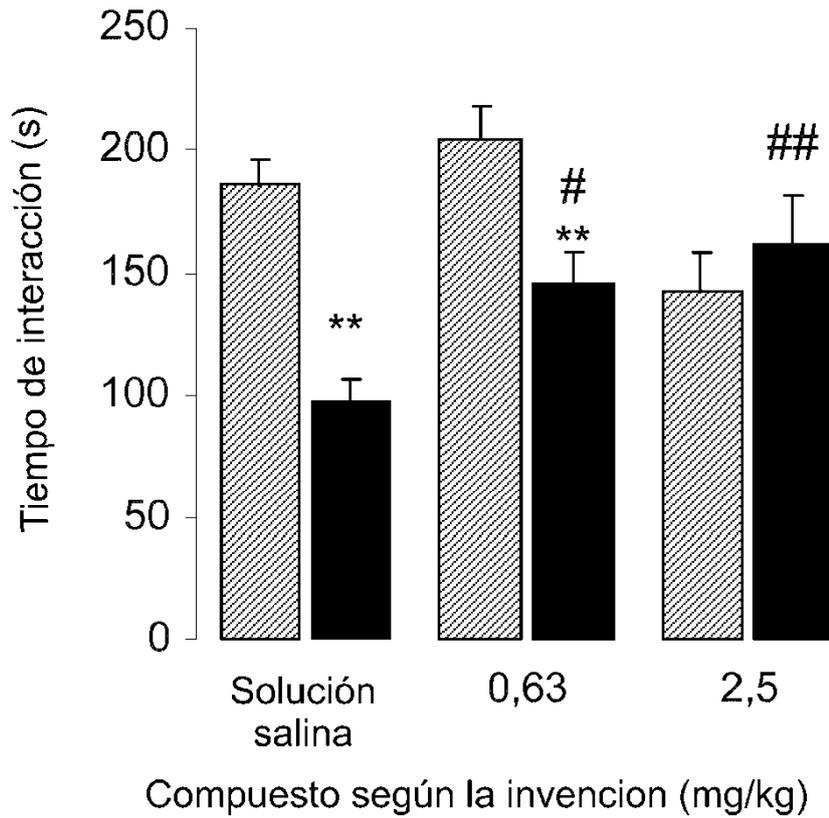
El compuesto según la invención no presentó efectos significativos en la conducta de interacción social en las crías de madres tratadas con solución salina.

A una dosis de 0,63 mg/kg el compuesto según la invención reduce significativamente los déficits de interacción social inducidos por la exposición prenatal al valproato de sodio. A una dosis de 2,5 mg/kg el compuesto según la invención revirtió completamente estos déficits.

El compuesto según la invención se considera un producto interesante para tratar trastornos del espectro autista y más particularmente el déficit de interacciones sociales.

REIVINDICACIONES

1. N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su utilización como medicamento en el tratamiento de los déficits de interacción social asociados a un trastorno del espectro autista.
5
2. N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida para su utilización según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato.
- 10 3. Composición farmacéutica que comprende la N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de los déficits de interacción social asociados a un trastorno del espectro autista.
- 15 4. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 3, combinada con un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en memantina, amantadina, baclofeno, R-baclofeno, fenobam, acamprosato, bumetanida, carpiramina, oxitocina, vasopresina y mezclas de los mismos.



- ▨ Animales tratados con solución salina
- Animales tratados con valproato de sodio

** $p < 0,01$ vs. Solucion salina;

$p < 0,05$ vs. ratas expuestas a valproato de sodio que recibieron solución salina

$p < 0,01$ vs. ratas expuestas a valproato de sodio que recibieron solución salina.

Figura 1