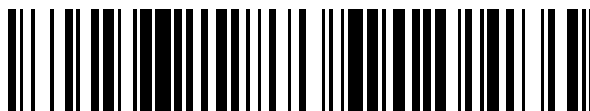


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 781**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2005 PCT/JP2005/014969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2006 WO06016707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2005 E 05772671 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 1793821**

54 Título: **Compuestos de pirazolona para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares**

30 Prioridad:

10.08.2004 JP 2004233635

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

05.04.2019

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

(100.0%)

**2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**YUKI, SATOSHI;
NAKANO, TAKUMA y
SUZUKI, HIROKO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 707 781 T3

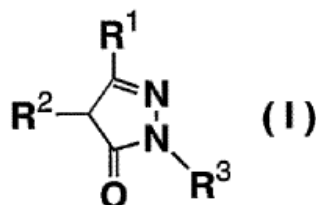
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de pirazolona para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con una circulación cerebral insuficiente. La invención comprende un compuesto de Fórmula (I) para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3.



o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una forma pseudopolimórfica (hidrato o solvato) o mezcla de dichas formas: en la que,

- 10 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcocarbonilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en total;
- R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilmercapto, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o R¹ y R² tomados juntos pueden formar un grupo alquileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; y
- 15 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo naftilo o un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, pudiendo ser dicho(s) sustituyente(s) iguales o diferentes y seleccionándose de la clase que consiste en grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alcocarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono en total, grupos alquilmmercapto que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos dialquilamino que tienen de 2 a 8 átomos de carbono en total, átomos de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
- 20 Los trastornos cerebrovasculares pueden estar causados por una circulación cerebral insuficiente como resultado de un accidente cerebrovascular isquémico y un ataque isquémico transitorio en el que queda ocluido un vaso sanguíneo que suministra sangre al cerebro. El flujo insuficiente de sangre reduce el flujo de sangre que priva de oxígeno el tejido del cerebro afectado, causando isquemia cerebral y los consiguientes síntomas neurológicos.
- 25 En lo que se refiere también al accidente cerebrovascular isquémico, a modo ilustrativo, el tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico se selecciona generalmente entre dos enfoques: 1) tratamiento de la fase aguda para eliminar la isquemia e inhibir la citopatía causada por isquemia y 2) tratamiento de la fase crónica para tratar las secuelas del accidente cerebrovascular isquémico. El objeto de la presente invención tiene como fin ambos enfoques – tratamiento de la fase aguda y de la fase crónica del accidente cerebrovascular isquémico.
- 30 Los trastornos relacionados con la obstrucción de los vasos sanguíneos, circulación cerebral insuficiente y síndromes isquémicos incluyen:
- 35 El accidente cerebrovascular isquémico y otros síndromes isquémicos pueden causar citopatía. Entre los ejemplos de trastornos causados por citopatía se incluyen trastornos asociados con síntomas neurológicos, como síntomas neuropsicológicos y síntomas somatoneurológicos. Entre los ejemplos específicos de trastornos asociados con síntomas neuropsicológicos se incluyen:
- 40 1. síntomas del estado de conciencia (trastornos asociados como trastorno del estado de conciencia y mutismo acinético);
2. síntomas de atención (trastornos asociados como síndrome de confusión agudo; negligencia hemiespacial);
3. síntomas de memoria (trastornos asociados como memoria episódica; síndrome amnésico);
4. síntomas del habla (trastornos asociados como afasia, agrafia, alexia); síntomas funcionales (trastornos
- 45 asociados como apraxia);
5. síntomas cognitivos (trastornos asociados como agnosia);
6. síntomas de la inteligencia (trastornos asociados como demencia); y
7. trastornos asociados de otros síntomas por ejemplo, afecto, cambio de carácter, alucinaciones, espejismos.

Entre los ejemplos específicos de síntomas somatoneurológicos con trastornos asociados se incluyen:

1. síntomas del nervio craneal (p.ej., síntomas de oftalmopatías, espasmo facial y trastornos asociados como trastorno sensorial); y síntomas del nervio óptico (como hemianopsia homónima); síntomas de oftalmopatía (diferencia de izquierda y derecha en fisuras del ojo (blefaroptosis)); posición ocular (desviación conjugada de los ojos, desviación asimétrica de los ojos); movimiento ocular (horizontal, vertical); movimiento ocular anormal (trastornos oculomotores); nistagmus, pupila (tamaño, forma), reflejo de luz;
2. Síntomas del sistema cinético (como la presencia o ausencia de espasmo indicada por signo de Barre, prueba de Mingazzini, prueba de caída, signo de Hoover, tono muscular, espasmo facial);
3. Síntomas del sistema sensorial (como los asociados con un trastorno sensorial; diferencia derecha e izquierda, sensibilidad de disociación (algestesia caliente frente hipersensibilidad)
4. Síntomas de coordinación del movimiento (como síntomas por falta de coordinación (como ataxia del movimiento de las extremidades, ataxia del movimiento del tronco), conversión del movimiento, prueba de dedo-nariz, prueba de rodilla-talón, prueba de golpe en la pierna);
5. Síntomas de reflejos (como reflejo profundo, reflejo mórbido (signo de Babinski y signo de Chaddock);
6. Síntomas del nervio autonómico (como iscuria, incontinencia de orina, estreñimiento, dishidrosis)
7. Síntomas de postura vertical y el paso (no se llevan a cabo positivamente en la fase extra-aguda del trastorno de accidente cerebro-vascular) (como por ejemplo mantenerse en pie (tanto sobre una pierna como sobre las dos), salto, paso, desplazamiento a gatas, signo de Romberg, prueba de sentadillas);
8. Síntomas de signo de estímulo de meninge (tetanía y signo de Kerning);
9. Síntomas de rigidez del movimiento (como rigidez descerebrada, rigidez descorticada).

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I de la invención son eficaces para mejorar los síntomas asociados, por ejemplo, con accidente cerebrovascular isquémico, a modo ilustrativo, de una causa de circulación cerebral insuficiente con el resultado de trastornos cerebrovasculares. Por otra parte, el principio activo es eficaz para mejorar el pronóstico asociado con accidente cerebrovascular isquémico y otras causas de circulación cerebral insuficiente, y mejorar la interferencia con las actividades de la vida diaria y/o aliviar la discapacidad. En particular, los compuestos de Fórmula I de la invención son eficaces para mejorar los síntomas neurológicos, la interferencia con las actividades de la vida diaria y la discapacidad en una fase aguda de accidente cerebrovascular isquémico y otras consecuencias de síndrome isquémico.

La escala NIH para el ictus (NIHSS) es conocida para el fin de determinar objetiva y cuantitativamente el nivel de criticidad neurológica. Los pacientes a los que se puede administrar los compuestos de la invención no están limitados por lo que respecta a la determinación según la escala de ictus NIH, pero para los fines ilustrativos, se incluyen preferentemente pacientes que tienen una escala NIH para el ictus de no más de 22.

Otros procedimientos conocidos objetivos y cuantitativos para determinar la criticidad neurológica distintos a NIHSS incluyen la escala neurológica Canadiense (CNS), la escala de coma de Glasgow (GCS), la escala de ictus hemisférico, la escala de Hunt & Hess, la escala de ictus de Mathew, el examen del estado mini-mental (MMSE), la escala de ictus de Orgogozo, el proyecto de clasificación de ictus de Oxfordshire Community (Bamford), la escala de ictus Escandinava, escala de coma de Japón (JSC) y la escala de ictus de Japón (JSS). Mediante el uso de estos procedimientos de determinación, pero sin limitación, los pacientes pueden tener una escala que se corresponda con la de la escala NIH para el ictus de no más de 22.

La composición farmacéutica de la invención que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de pirazolona de fórmula estructural (I) se administra por vía intravenosa.

Se ha verificado que la seguridad de los compuestos de Fórmula I mencionados para el principio activo de una composición farmacéutica de la invención es alta (administración intra-abdominal en ratones LD50= 2012 mg/kg; administración oral a ratas LD50 = 3.500 mg/kg; Registro de Efectos de Toxicidad de sustancias químicas, 1981-1982) y que los compuestos no son cancerígenos (National Cancer Institute Report, 89, 1978).

Se sabe que los compuestos de pirazolona representados por la Fórmula (I) tienen un efecto de normalización de la función cerebral (patente japonesa JP-B 5-31523), un efecto inhibidor de la formación de peróxido lípido (patente japonesa JP-B 5-35128, compuesto del ejemplo 1), un efecto anti-úlceras (patente japonesa JP-A 3-215425) y un efecto inhibidor de hiperglucemia (patente japonesa JP-A 3-215426). Dichos compuestos se han producido y distribuido en el mercado desde 2001 como fármacos protectores del cerebro con el nombre general Edaravone y el nombre comercial Radicut® de Mitsubishi Pharma Corporation.

La potencia y la eficacia de Edaravone, aprobado por el Ministerio de Trabajo, Sanidad y Bienestar de Japón sirven para mejorar los síntomas neurológicos, la interferencia con las actividades de la vida diaria y la discapacidad, asociados cada uno de ellos con accidente cerebrovascular isquémico agudo y el uso y la posología del fármaco es como sigue: en general, para su administración a un adulto, se diluye un tubo (30 mg de Edaravone) con una cantidad adecuada de solución salina fisiológica y se administra la dilución a un paciente adulto por goteo intravenoso dos veces al día por la mañana y por la tarde, tardando 30 minutos cada vez. Por lo tanto, de acuerdo con el uso aprobado y la alteración del mismo, es un hecho perfectamente conocido que Edaravone es eficaz contra el accidente cerebrovascular isquémico.

Los autores de la invención conocen un informe publicado sobre el perfil de concentración en plasma de una forma sin cambios de Edaravone, tras la administración por infusión intravenosa de Radicut® a voluntarios de sexo masculino sanos (Hisao Shibata y col., *Clinical Pharmacology*, 29: 863-876, 1998). Por otra parte, hay muchos informes que se refieren a la evaluación farmacológica de Edaravone en animales que no son seres humanos. Sin embargo, según los datos que tienen los autores de la invención, todos estos informes mencionados, así como otros, desvelan una sola forma de administración, como por ejemplo administración por bolo intravenoso, infusión intravenosa, administración oral (p.ej., patente japonesa JP-A 2004-91441), administración de bolo subcutánea o administración de bolo intraabdominal. Hasta donde llega el conocimiento de los autores de la invención, no existe ningún informe que desvele el uso combinado de estas formas de administración y, específicamente, no hay ningún informe que desvele el uso combinado de una administración de dosis de carga y la administración de dosis de mantenimiento por ejemplo tras la combinación de una administración de bolo intravenoso seguido de la administración intravenosa. También hasta donde llega el conocimiento de los autores de la invención no existe ningún informe del perfil de concentración en plasma de una forma no cargada de un compuesto de pirazolona de Fórmula I seguido de dicha administración combinada. Véase, por ejemplo, las patentes japonesas JP-B 5-31523, JP-B 5-35128, JP-A 3-215425 y JP-A 3-215426, la referencia que no es patente Hisao Shibata y col., *Clinical Pharmacology*, 29: 863-876, 1998, y la referencia de la patente japonesa JP-A 2004-91441.

[YASUOKA NORIKO Y COL: "Neuroprotection of edaravone on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats." BRAIN RESEARCH. DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH. 19 JUL 2004, Vol. 151, No. 1-2, 19 julio 2004 (2004-07-19), páginas 129-139, XP002386751 ISSN: 0 165-3 806 desvela la neuroprotección de Edaravone en lesión cerebral hipoxico-isquémica en ratas neonatales. SHIBATA H Y COL: "PHASE I CLINICAL STUDY OF MCI-186 (EDARAVONE, 3-METHYL-1-PHENIL-2-PYRAZOLIN-5-ONIEN) HEALTHY VOLUNTEERS: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF SINGLE AND MULTIPLE ADMINISTRACIONES" RINSHO YAIWRI - JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, NIHON RINSHO YAKURI GAKKAI, TOKIO, JP, Vol. 29, No. 6, noviembre 1998 (1998-1 1), páginas 863-876, XP008065201 ISSN: 0388-1 601 desvela un estudio clínico en fase I de Edaravone en voluntarios sanos. "EFFECT OF A NOVEL FREE RADICAL SCAVENGER, EDARAVONE (MCI-186), ON ACUTE BRAIN INFARCTION. RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY AT MULTICENTERS" CEREBROVASCULAR DISEASES, KARGER, BASEL, CH, Vol. 15, No. 3, 2003, páginas 222-229, XP008065192 ISSN: 1015-9770 desvela el efecto de Edaravone en infarto cerebral agudo. DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETESDA, MD, US; diciembre 2003 (2003- 12), ZHANG LI-HUI Y COL: "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on transient global cerebral ischemia in rats." XP002386754 database accession no. NLM14653951 desvela una administración intraperitoneal de Edaravone. NAIUMURA H Y COL: "Effects of edaravone on experimental brain injury in view of free radical reaction." ACTA NEUROCHIRURGICA. SUPPLEMENT. 2003, Vol. 86, 2003, páginas 309-311, XP008065193 ISSN: 0065-1419 desvela los efectos de Edaravone en la lesión cerebral experimental en vista de la reacción de radicales libres. IKEDA TOMOAKI Y COL: "Effect of the free radical scavenger, 3-methyl-1-phenil-2-pyrazolin-5-one (MCI- 1 86), on hypoxiaischemia-induced brain injury in neonatal rats" NEUROSCIENCE IETTERS, LIMERICK, IE, Vol. 329, No. 1, 2002, páginas 33-36, XP002968490 ISSN: 0304-3940 desvela el efecto de Edaravone en lesión cerebral inducida por hipoxico-isquemia en ratas neonatales. TOYODA KAZUNORI Y COL: "Free radical scavenger, Edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion." JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES. 15 JUN 2004, Vol. 221, No. 1-2, 15 junio 2004 (2004-06-1 5), páginas 1 1-17, XP002386752 ISSN: 0022-5 10X desvela la administración de Edaravone en ictus con oclusión de la arteria carótida interna. WATANABE T Y COL: "Effects of an antistroke agent Mcl-186 on cerebral arachidonate cascade." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, diciembre 1994, Vol. 271, No. 3, diciembre 1994 (1994-12), páginas 1624-1629, xP000654829 ISSN: 0022-3565 desvela los efectos de Edaravone en la cascada de araquidónico cerebral]

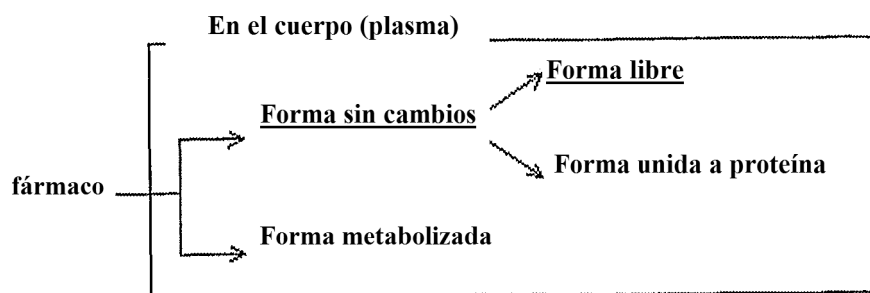
[YAMAMOTO T Y COL: "Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia." BRAIN RESEARCH. 11 JUL 1997, Vol. 762, No. 1-2, 11 julio 1997 (1997-07-1 1), páginas 240-242, XP002386753 ISSN: 0006-8993 desvela la prevención y retraso de muerte neuronal mediante la inhibición de una mayor formación de radicales hidroxilo en una isquemia cerebral transitoria. TADAYOSHI NAKAGOMI y col: "Effect of Edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage", JOURNAL OF STROKE AND CEREBROVASCULAR DISEASES, Vol. 12, No. 1, 1 enero 2003 (2003-01-01), páginas 17-21, XP55036294, ISSN: 1052-3057, DOI: 10.1053/jscd.2003.2 the effect of the free radical scavenger Edaravone on experimental cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH) in a canine double hemorrhage model.]

Los autores de la invención han descubierto que el compuesto de acuerdo con la invención proporciona como principio activo un compuesto de pirazolona que satisface la necesidad que existe en el mercado farmacéutico de algo más potente y útil para el tratamiento de trastornos asociados con accidente cerebrovascular isquémico.

Los autores de la presente invención han descubierto que cuando se controla la dosis de un compuesto de pirazolona de Fórmula I de manera que se mantiene sustancialmente constante la concentración en plasma de la forma sin cambios o la concentración en plasma libre del compuesto a un nivel determinado previamente durante un período de tiempo determinado previamente, puede mejorarse la potencia del compuesto para el tratamiento de trastornos asociados con accidente cerebrovascular isquémico.

Concretamente, la invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con circulación cerebral insuficiente mencionados en las reivindicaciones 1 a 13.

En general, cuando se administra un fármaco a un paciente, se metaboliza en varios metabolitos. La expresión "forma sin cambios", tal como la emplean los autores de la invención significa que el compuesto no se metaboliza sustancialmente (es decir, permanece el mismo compuesto igual que el compuesto administrado). La expresión "concentración en plasma libre de la forma sin cambios" significa, según los autores de la invención, la concentración en plasma de la forma sin cambios no unida con proteína. Tal como queda ilustrado, el compuesto de la presente invención administrado a un paciente de acuerdo con la presente invención puede estar presente en el plasma en dicha forma sin cambios



o en una forma metabolizada. Como forma sin cambios, el compuesto puede estar presente en la forma libre o como una forma unida a proteína. En general, la concentración en plasma de la forma sin cambios es la suma de la concentración en plasma libre y la concentración unida a proteína de un fármaco en particular. Es la forma libre (no unida) que es farmacológicamente activa. Dado que los índices de unión a proteína difieren de una especie a otra, los autores de la invención han expresado la relación entre la dosis y la acción de los compuestos de la presente invención sobre la base de esta concentración en plasma libre. Otros datos publicados utilizan concentraciones totales en plasma.

De acuerdo con la invención, se administra el principio activo que comprende un compuesto de Fórmula I de la invención a una dosis de carga seguido de una dosis de mantenimiento. El término "dosis de carga" según lo emplean los autores de la invención, significa la administración inicial para alcanzar rápidamente una concentración eficaz en plasma. La expresión "dosis de mantenimiento", tal como la emplean los autores de la invención, significa una administración sustancialmente continua suficiente para mantener sustancialmente la concentración eficaz de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en plasma durante un período de tiempo deseado. La administración de dosis de carga es administración de bolo intravenoso. La expresión "administración de bolo" tal como la emplean los autores de la invención significa una ruta de administración capaz de alcanzar rápidamente la concentración deseada en plasma.

La administración de la dosis de carga se termina dentro de cinco minutos, preferentemente dentro de 3 minutos. La administración de la dosis de mantenimiento es infusión intravenosa.

A continuación, se mencionan realizaciones del fármaco para el tratamiento de trastornos asociados con accidente cerebrovascular isquémico y otras causas de circulación cerebral insuficiente de la invención. Se administra un compuesto de la invención como principio activo para que la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto se proporcione dentro del intervalo de 60 ng/ml a 3200 ng/ml dentro de 3 minutos una vez completada la administración de dosis de carga y, a continuación, se mantiene dentro de dicho intervalo durante un período deseado. En la realización más preferente, el intervalo de la concentración en plasma de la forma sin cambios dentro de 3 minutos una vez completada la administración de dosis de carga y la concentración en plasma que se mantiene después sustancialmente en el intervalo dentro de 180 ng/ml a 430 ng/ml. En otras realizaciones de la invención, el intervalo deseado dentro de 3 minutos una vez completada la administración de dosis de carga puede ser de 180 ng/ml a 800 ng/ml o de 180 ng/ml a 930 ng/ml o de 180 ng/ml a 1240 ng/ml o de 180 ng/ml a 1600 ng/ml.

Cuando la concentración en plasma de la forma sin cambios se representa mediante la concentración en plasma libre de la forma sin cambios, entonces es deseable administrar el principio activo para que la concentración en plasma libre de la forma sin cambios se proporcione dentro de un intervalo de 5 ng/ml a 260 ng/ml dentro de 3 minutos una vez completada la administración de dosis de carga. En la realización más preferente de 15 ng/ml a 35 ng/ml. En otras realizaciones, el intervalo puede ser de 15 ng/ml a 50 ng/ml o de 15 ng/ml a 65 ng/ml o de 15 ng/ml a 75 ng/ml o de 15 ng/ml a 100 ng/ml o de 15 ng/ml a 130 ng/ml.

En otra realización de la invención, tras la administración de la dosis de mantenimiento dentro de 3 minutos una vez completada la administración de la dosis de carga, la concentración en plasma de la forma sin cambios o la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto permanece dentro de los intervalos que se han descrito para la realización preferente y otras realizaciones tras la administración de la dosis de carga.

Dentro de 3 minutos una vez completada la administración de la dosis de carga, en la realización preferente de la invención es deseable que la concentración en plasma mencionada de la forma sin cambios o la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto permanezca sustancialmente como tal dentro de un período de 120 horas tras el inicio de la administración de la dosis de carga. En otras realizaciones, la duración deseada es dentro de 72 horas o dentro de 24 horas o dentro de 12 horas o dentro de 3 horas, preferentemente durante 1 hora o dentro de 0,5 horas.

Los autores de la invención han definido la concentración en plasma libre de la forma sin cambios para que entre dentro del intervalo de 5 ng/ml a 260 ng/ml. Aunque los autores de la invención no han obtenido suficientes datos acerca de que concentraciones por debajo de 5 ng/ml presenten la eficacia de principio activo en modelos de accidente cerebrovascular isquémico en ratas, la invención puede ser útil incluso por debajo de esta concentración.

Cuando la concentración en plasma libre de la forma sin cambios es más de 260 ng/ml, entonces, existe la posibilidad de que el principio activo pueda ser tóxico en monos. Sin embargo, incluso por encima de esta concentración, la invención puede ser eficaz y útil en otras realizaciones, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención y otro componente.

Pueden administrarse otras realizaciones de la invención para el tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico y causas relacionadas de circulación cerebral insuficiente tal como se ha descrito.

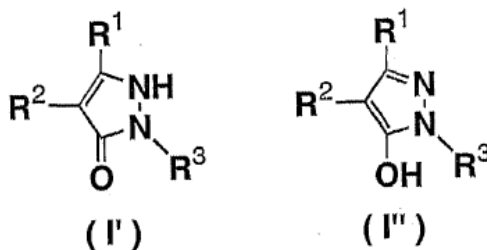
A continuación, se mencionan otras realizaciones más de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para el tratamiento de trastornos asociados con síndromes como accidente cerebrovascular isquémico. Se administra el principio activo a una dosis de partida de 0,025 a 1,3 mg por kg del peso del paciente, preferentemente de 0,05 a 0,8 mg por kg del peso del paciente, más preferentemente de 0,075 a 0,5 mg por kg del peso del paciente, incluso más preferentemente de 0,1 a 0,3 mg por kg del peso del paciente. El modo de administración en este caso es administración de bolo intravenoso, tras el inicio de la administración del bolo intravenoso, se administra el principio activo a una dosis de 0,05 a 2,5 mg/h por kg del peso del paciente, preferentemente de 0,125 a 2,0 mg/h por kg del peso del paciente, más preferentemente de 0,15 a 1,0 mg/h por kg del peso del paciente, incluso más preferentemente de 0,25 a 0,75 mg/h por kg del peso del paciente.

El modo de administración en esta etapa es infusión intravenosa. Es deseable que la continuación de la administración por infusión intravenosa se extienda durante 2,75 horas, incluso más preferentemente 3 horas, todavía más preferentemente 12 horas, más preferentemente aún 24 horas, incluso más preferentemente aún 72 horas, aún más preferentemente aún 120 horas.

El compuesto de pirazolona de Fórmula I de la invención que sirve como principio activo en la invención puede producirse a través de cualquier procedimiento deseado. Entre los ejemplos preferentes para el procedimiento de producción se incluyen los descritos en la patente japonesa JP-B 5-35128.

El derivado de pirazolona en forma libre de Fórmula (I) puede utilizarse para el principio activo en la invención. Alternativamente, puede utilizarse también cualquier forma deseada pseudomórfica, como un hidrato o solvato o cualquier combinación de los mismos en una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de pirazolona de Fórmula (I) o forma pseudomórfica o su correspondiente combinación.

El compuesto de pirazolona incluye isómeros tautómeros representados por las fórmulas estructurales químicas de la patente japonesa JP-B 5-31523, columna 5, sección superior- Fórmula (I') o (I'') que se muestran a continuación:



El principio activo de acuerdo con la presente invención abarca todos estos isómeros. En la Fórmula (I), el grupo arilo para R¹ incluye un grupo fenilo y un grupo fenilo sustituido con un sustituyente que incluye un grupo metilo, un grupo butilo, un grupo metoxi, un grupo butoxi, un átomo de cloro y un grupo hidroxilo.

El grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono para R¹, R² y R³ incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo.

El grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en total para R¹ incluye un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo propoxicarbonilmetilo, un grupo metoxicarboniletilo, un grupo metoxicarbonilpropil.

El grupo ariloxi para R² incluye un grupo fenoxi, un grupo p-metilfenoxi, un grupo p-metoxifenoxi, un grupo p-clorofenoxi, un grupo p-hidroxifenoxi; el grupo arilmercapto incluye un grupo fenilmercapto, un grupo p-metilfenilmercapto, un grupo p-metoxifenilmercapto, un grupo p-clorofenilmercapto, un grupo p-hidroxifenilmercapto.

5 El grupo alquileo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono para R¹ y R² incluye un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo metiltrimetileno, un grupo etiltrimetileno, un grupo dimetiltrimetileno, un grupo metiltetrametileno. El grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono para R² y R³ incluye un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo. El grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono para R³ incluye un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo.

10 El alcoxi grupo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono para el sustituyente del grupo fenilo para R³ incluye un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi; el grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono en total incluye un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo; el grupo alquilmercapto que tiene de 1 a 3 átomos de carbono incluye un grupo metilmercapto, un grupo etilmercapto, un grupo propilmercapto; el alquilamino grupo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluye un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo butilamino; el grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono en total incluye un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo dibutilamino.

A continuación, se mencionan ejemplos específicos del compuesto de Fórmula (I) para su uso in la invención pero sin limitarse a ellos:

20 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(2-metilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(3-metilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(4-metilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(3,4-dimetilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
25 1-(4-etilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(4-propilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-butilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3-trifluorometilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
30 1-(2-metoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3-metoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-metoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-etoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
35 3-metil-1-(4-propoxifenil)-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-butoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(2-clorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3-clorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-clorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
40 1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-bromofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-fluorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3-metilmercaptofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
45 1-(4-metilmercaptofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
Ácido 4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-yl)benzoico,
1-(4-etoxicarbonilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-nitrofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
3-etil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
50 1-fenil-3-propil-2-pirazolin-5-ona,
1,3-difenil-2-pirazolin-5-ona,
3-fenil-1-(p-tolil)-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-clorofenil)-3-fenil-2-pirazolin-5-ona,
3,4-dimetil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
55 4-isobutil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
4-(2-hidroxietil)-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-4-fenoxi-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-4-fenilmercapto-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
2,3a,4,5,6,7-hexahidro-2-fenilindazol-3-ona,
60 3-(etoxicarbonilmetil)-1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
1-fenil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1,3-dimetil-2-pirazolin-5-ona, 1-etil-3-metil-2-pirazolin-5-ona,

- 5 1-butil-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(2-hidroxietil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-ciclohexil-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-bencil-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(α -naftil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1 -metil-3 -fenil-2-pirazolin-5-ona,
3-metil-1-(4-metilfenil)-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-butilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-metoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
10 1-(4-butoxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-clorofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3,4-dihidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(2-hidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
15 1-(3-hidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(3,4-hidroxifenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-hidroxifenil)-3-fenil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-hidroxi-metilfenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
20 1-(4-aminofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-metilaminofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-etilaminofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-butilaminofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
25 1-(acetamidofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona,
1-(4-cianofenil)-3-metil-2-pirazolin-5-ona.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de pirazolona de Fórmula (I) pueden ser sales de adición de ácido o sales de adición de base. Por ejemplo, incluyen sales de ácido mineral como clorhidratos, sulfatos, bromhidratos o fosfatos; sales de ácido orgánico como metanosulfonatos, paratoluensulfonatos, acetatos, oxalatos, citratos, maleatos o fumaratos; sales de metal como sales de sodio, sales de potasio o sales de magnesio; sales de amonio; sales de amina orgánica con etanolamina o 2-amino-2-metil-1-propanol. Sin ninguna limitación específica sobre ellas, todas las sales son farmacéuticamente aceptables para su uso en el compuesto de pirazolona de Fórmula (I) de la invención dentro del ámbito de la invención.

Como principio activo del fármaco de la invención, se pueden administrar directamente a los pacientes uno o más tipos diferentes de compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un pseudopolimorfo u otra forma física o formas mencionadas, pero preferentemente, se combina el principio activo con un aditivo farmacológica o farmacéuticamente aceptable y se formula en una preparación farmacéutica muy conocida entre las personas expertas en la materia.

El aditivo farmacológica y farmacéuticamente aceptable incluye por ejemplo, vehículo, disgregante o adyuvante de disgregación, aglutinante, lubricante, agente de revestimiento, colorante, diluyente, base, solubilizador o un adyuvante de disolución, isotinificante, agente de control del pH, estabilizador, propelente y adhesivo. Entre los ejemplos de preparaciones adecuados para su administración oral se incluyen comprimidos cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, líquidos y jarabes. Entre los ejemplos de preparación adecuados para la administración parenteral se incluyen inyecciones, gotas, parches y supositorios. Entre los ejemplos preferentes se incluyen parches e inyecciones. Son más preferentes inyecciones.

El aditivo de la preparación adecuado para administración oral incluye por ejemplo vehículo como glucosa, lactosa, D-manitol, almidón o celulosa cristalina; disgregante o adyuvante de disgregación como carboximetil celulosa, almidón o carboxi metil celulosa cálcica; aglutinantes como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinil pirrolidona o gelatina; lubricante como estearato de magnesio o talco; agente de revestimiento como hidroxipropil metil celulosa, azúcar blanca, polietilen glicol u óxido de titanio; una base como vaselina, parafina líquida, polietilen glicol, gelatina, caolín, glicerina, agua pura o grasa.

En la preparación adecuada para inyecciones o goteo, entre los distintos aditivos de preparación que se puede utilizar se incluyen por ejemplo un solubilizador o un adyuvante de disolución para constituir inyecciones acuosas o inyecciones de disolución *in situ*, como agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o propilen glicol; un isotinificante como glucosa, cloruro sódico, D-manitol, glicerina; y agentes de control del pH, como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas o bases orgánicas.

Mejor modo de realización de la invención

A continuación, se exponen realizaciones de la invención con los siguientes Ejemplos y Ejemplos de ensayo

Ejemplo de síntesis 1 – Síntesis de 1-fenil-3-metil-2-pirazolin-5-ona (Edaravone)

5 Se añadieron a 50 ml de etanol 13,0 g de acetatoacetato de etilo y 10,8 g de fenilhidracina, seguido de agitación a reflujo durante 3 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se recogieron los cristales así precipitados por filtración y recristalizados desde etanol, con lo cual, se obtuvieron 11,3 g del compuesto del título como cristales incoloros. Rendimiento: 67 %. Punto de fusión: 127,5 a 128,5 °C

Ejemplo 1 – Administración: Eficacia contra edema cerebral en oclusión arterial cerebral media de ratas y modelo de reperfusión

10 Después de someter a inhalación de anestesia con halotano ratas Wistar de entre ocho semanas y nueve semanas de vida (220 a 260 g), se continuó la inhalación de anestesia con halotano al 1 % (anestesia; óxido nitroso: oxígeno = 7:3) al mismo tiempo que se los dejaba fijos en posición dorsal y se mantenía su cuerpo a una temperatura corporal en torno a 37 °C. En un grupo de administración por infusión y un grupo de administración por bolo + infusión, se colocó un catéter en la vena femoral. Se expusieron la arteria carótida común derecha, la arteria carótida externa y la arteria carótida interna y se ligaron la arteria carótida común y la arteria carótida externa para ocluir la arteria cerebral media. Se insertó desde la arteria carótida común, una sutura de nilón del No. 4 (tapón) para ocluir la arteria cerebral media. Tres horas después de la oclusión de la arteria cerebral media, se extrajo el tapón de la arteria carótida común y se reanudó la perfusión de la arteria cerebral media y, a continuación, se comenzó la administración, según la tabla 3. Se llevó a cabo la decapitación y la extirpación quirúrgica del cerebro tres horas después de la reperfusión. Después de separar la corteza cerebral derecha e izquierda, se midió el peso en húmedo. Después del secado a 130 °C durante 24 horas, se determinó el peso en seco. Se calculó un porcentaje del contenido en agua de acuerdo con la siguiente ecuación: (peso húmedo (g) – peso seco (g))/peso húmedo (g) x 100. La constitución y la dosis de cada grupo se presentan en la Tabla 3 a continuación. Debe señalarse que para los grupos a los que se les administró fármaco que no fueron el grupo de control, se administró Edaravone como fármaco de acuerdo con la Tabla 3.

[Tabla 3]

Grupo	Dosis	Momento del inicio de la administración y tiempo de administración
Control	-	-
Bolo	3 mg/kg, i.v.	Bolo inmediatamente después de iniciar la reperfusión
Infusión	1 mg/kg/h, i.v.	Infusión durante 3 horas inmediatamente después de iniciar la reperfusión
Bolo + Infusión	0,2 mg/kg, i.v. + 1 mg/kg/h, i.v.	Bolo de 0,2 mg/kg inmediatamente después de iniciar la reperfusión seguido de infusión durante 2,75 horas

30 En la FIG. 1 se muestran los resultados. Tal como se puede deducir de la FIG: 1, en cada grupo, el porcentaje de contenido en agua del córtex de las ratas para que se ha aplicado la carga isquémica presentó un aumento. El aumento del porcentaje de contenido en agua fue mayor en el grupo de control. Fue prácticamente igual en el grupo del bolo que en el grupo de infusión y fue el más bajo en el grupo de bolo + infusión. La dosis total del fármaco en el grupo al que se le administró fármaco que no fue el grupo de control fue 3 mg/kg en el grupo de bolo y también 3 mg/kg (1 mg/kg/h x 3 h) en el grupo de infusión, mientras que en el grupo de bolo + infusión fue 2,95 mg/kg (0,2 mg/kg + 1 mg/kg/h x 2,75 h). Esto ha revelado que el porcentaje de contenido en agua del grupo de bolo + infusión fue el más bajo aunque la dosis del fármaco fue la más reducida de todos los grupos.

Ejemplo 2: Medición de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en ratas.

40 Se clasificaron ratas Wistar de ocho a nueve semanas de vida (230 a 250 g) en tres grupos, es decir, un grupo de bolo, un grupo de infusión y un grupo de bolo + infusión. De acuerdo con la Tabla 3 del Ejemplo 1, se administraron por vía intravenosa 30 mg (30 mg de Edaravone/20 ml) de inyección de 30 g de Radicut® disponible en el comercio (nombre comercial). Con anestesia con éter, se extrajo sangre 3 minutos, 30 minutos, 1 hora y 2,75 horas después de iniciar la administración para cada grupo. Se midió la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en la muestra así extraída por procedimiento de CL-EM/EM. En la Tabla 4 se muestran las condiciones de la medición, mientras que los resultados de la medición se muestran en las FIG. 2-a y FIG. 2-b.

[Tabla 4]

Columna	CAPCELL PAC C18MG 2,0 mm (ID) 3 150 mm (Shiseido Co.)
Fase móvil	metanol/10 mmoles/l acetato de amonio (pH 4,5) (4:6, v/v)
Caudal	0,2 ml/min
Temperatura de columna	50 °C
Temperatura de muestreador automático	4 °C
Tensión de pulverización	5,0 kV
Columna	CAPCELL PAC C18MG 2,0 mm (ID) 3 150 mm (Shiseido Co.)
Presión de gas de cubierta	37 Torr
Presión de gas auxiliar	16 Torr
Temperatura capilar	397°C
Modo exploración	SRM
Procedimiento de ionización	ESI (positivo)

5 Sobre la base del hecho de que la forma activa de Edaravone es la forma sin cambios, (Japanese Pharmacology & therapeutics, Vol. 25, Supplement 1997, pp. 209-211) y en general, la forma activa no presenta eficacia del fármaco cuando se combina la forma activa con las proteínas que existen en la sangre, se calculó la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto sobre la base de los resultados de las mediciones de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en ratas; y a partir del valor obtenido de esta forma, se calculó la concentración en plasma humano de la forma sin cambios del compuesto. En las FIG. 3-a y FIG. 3-b se muestran los resultados. Las relaciones de unión de proteínas en suero de rata y humana con Edaravone se establecen en un 85,5 % y 91,9 %, respectivamente, de acuerdo con la Japanese Pharmacology & therapeutics, Vol. 10 25, Supplement 1997, pp. 245-254. Se averiguó la concentración en plasma humano de la forma sin cambios del compuesto a partir de la siguiente ecuación: concentración en plasma humano de la forma sin cambios del compuesto = concentración en plasma de rata de la forma sin cambios del compuesto x (1-0,858)/(1-0,919).

Ejemplo 3-1: Ensayo de respuesta a dosis con ratas

15 Se sometieron a anestesia ratas crj:CD(SD) macho de siete a ocho semanas de vida (190 a 250 g) con isofurano y se fijaron en posición dorsal manteniendo su temperatura corporal en torno a 37 °C. Se colocó un catéter para administrar el fármaco en la vena cervical. Se expusieron la arteria carótida común, la arteria carótida externa y la arteria carótida interna y se ligaron la arteria carótida común y la arteria carótida externa para ocluir la arteria cerebral media. A partir de la ramificación de la arteria carótida externa y la arteria carótida interna, se insertó una sutura de nilón del No.4 revestida con silicona (tapón) para ocluir la arteria cerebral media. Dos horas después de la oclusión de la arteria cerebral media, se retiró el tapón y se reanudó la perfusión de la arteria cerebral media y, a continuación, se inició la administración, según la Tabla 5. Se llevaron a cabo la decapitación y la extirpación quirúrgica del cerebro 24 horas después de la reperusión. Se prepararon cinco secciones del cerebro con un espesor cada una de 2 mm (desde la parte del bregma a 2 mm y por detrás de las partes del bregma y a 4 mm antes y por detrás de las partes del bregma). Se tiñeron secciones del cerebro con 1 p/v % cloruro de 2,3,5-25 trifeniltetrazolio y se midió el área infartada para calcular el volumen del infarto.

En la Tabla 5 se muestra la constitución del grupo y la dosis. En los grupos a los que se les administró fármaco a diferencia del grupo de control, con administración solamente de solución salina fisiológica, se utilizó Edaravone como fármaco y se administró tal como se muestra en la Tabla 5.

30 [Tabla 5]

Fármaco	Dosis de carga (i.v.)		Dosis de mantenimiento (i.v.)	
	Peso de dosis	Volumen de dosis	Peso de dosis	Volumen de dosis
Solución salina fisiológica		1,0 ml/kg		0,5 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,05 mg/kg	1,0 ml/kg	0,25 mg/kg/h	0,5 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,1 mg/kg	1,0 ml/kg	0,5 mg/kg/h	0,5 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,2 mg/kg	1,0 ml/kg	1,0 mg/kg/h	0,5 ml/cuerpo/h

Los resultados se muestran en la FIG: 4. En comparación con el grupo de control al que se administró solamente solución salina fisiológica, el volumen de infarto en el grupo al que se administró Edaravone fue reducido y el área del infarto se redujo significativamente en el grupo al que se administró Edaravone 0,1 mg/kg + 0,5 mg/kg/h (P < 0.05).

5 Ejemplo 3-2: Ensayo de respuesta a dosis con monos

Se sometió a un mono croo (de 3 a 5 años de vida) a anestesia por inhalación con pentobarbital y a continuación, se mantuvo la temperatura del cuerpo a aproximadamente 37 °C. Se expusieron la arteria cerebral media en torno a la ramificación de la arteria carótida interna derecha y se ocluyó la arteria cerebral media por electrocoagulación. A continuación, se comenzó la administración según la Tabla 6. Una vez transcurridas 28 horas después de la oclusión (inmediatamente después de la administración), se extirpó el cerebro completo con anestesia profunda mediante un exceso de administración de pentobarbital y se cortaron 10 cortes del cerebro coronario con un espesor cada uno de 4 mm de la frente. Se tiñeron los cortes del cerebro con cloruro de 2, 3, 5-trifeniltetrazolio al 1 % p/v y se midió el área de infarto para calcular el volumen de infarto.

La constitución del grupo y la dosis se muestran en la Tabla 6 a continuación. En los grupos que no fueron el grupo de disolvente a los que se les administró el fármaco, se utilizó Edaravone como fármaco y se administró según la Tabla 6.

[Tabla 6]

Fármaco	Dosis de carga (i.v.)		Dosis de mantenimiento (i.v.)	
	Peso de dosis	Volumen de dosis	Peso de dosis	Volumen de dosis
Disolvente		1,0 ml/kg		2,0 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,1 mg/kg	1,0 ml/kg	0,5 mg/kg/h	2,0 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,2 mg/kg	1,0 ml/kg	2,0 mg/kg/h	2,0 ml/cuerpo/h
Edaravone	0,4 mg/kg	1,0 ml/kg	2,0 mg/kg/h	2,0 ml/cuerpo/h

Los resultados se muestran en la FIG. 5. En comparación con el grupo de control al que se le administró solo disolvente, el volumen de infarto en los grupos a los que se administró Edaravone fue reducido.

Ejemplo 4: Simulación de dosis.

A partir de los resultados del grupo de bolo + infusión en el Ejemplo 2, la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en esta dosis utilizando Radicut® es de 163,7 a 174,7 ng/ml. Teniendo en cuenta el porcentaje de unión a proteína en ratas (58,8 %), la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto se calcula en 23,3 a 24,8 ng/ml. La concentración en plasma humano de la forma sin cambios del compuesto (porcentaje de unión a proteína 91,9 %) que puede estar al mismo nivel que el de la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto es de 287,7 a 306,2 ng/ml, y la concentración en plasma de mono de la forma sin cambios del compuesto (porcentaje de unión a proteína 87,4 %) es de 184,9 a 196,8 ng/ml. Se presupone que dosis de carga (el tiempo necesario para la administración a una dosis de carga se considera de 0 minutos) y la dosis de mantenimiento que da estas concentraciones en plasma humano y de mono de la forma sin cambios del compuesto son parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución, constante de velocidad). El cálculo del parámetro farmacocinético y la simulación de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en la administración de la dosis de mantenimiento tras la administración de la dosis de carga se llevaron a cabo mediante el uso de un software de análisis farmacocinético WinNonlin ver. 4.0 (suministrado por Pharsight Corporation).

Para los datos del mono, se obtuvo el parámetro farmacocinético a partir de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en administración de bolo de 2 mg/kg y la administración por infusión de 2 mg/kg/2h de Edaravone a un mono sano. Empleando el parámetro farmacocinético en administración de bolo de 2 mg/kg, se simuló la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto a una dosis de carga de 0,1 mg/kg (A). A continuación utilizando el parámetro farmacocinético en administración por infusión de 2 mg/kg/2h, la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto a una dosis de mantenimiento de 0,5 mg/kg/g (B). Se suman (A) y (B) y la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto se presupone en aproximadamente 220 ng/ml.

Para seres humanos, se obtuvo el parámetro farmacocinético de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto en administración por infusión de 1,5 mg/kg/40 min y 1,8 mg/kg/6 h de Edaravone a adultos sanos. Mediante el uso del parámetro farmacocinético en administración por infusión de 1,5 mg/kg/40 min, se simuló la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto a una dosis de carga de 0,1 mg/kg (C). A continuación, utilizando el parámetro farmacocinético en administración por infusión de 1,8 mg/kg/6 h, se simuló la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto a una dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg (D). Se suman (C) y (D) y se supone que la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto es aproximadamente 318 ng/ml.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo clínico con seres humanos

5 Se administra primero Edaravone a seres humanos sanos y se analizan Edaravone y sus metabolitos principales en cuanto a su endocinética y seguridad. En esta etapa, se controla apropiadamente la dosis para obtener la concentración en plasma pretendida de la forma sin cambios. Con respecto a los datos obtenidos en esta etapa, se investiga la dosis que se emplea en la siguiente etapa (primera etapa). A continuación, se investiga Edaravone en cuanto a su seguridad para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico en su fase aguda (segunda etapa). En esta primera etapa y la segunda etapa, la dosis y el período de administración se aumentan de forma gradual. Haciendo referencia a los datos de información en los ensayos de la primera etapa y la segunda etapa, se seleccionan algunas dosis y se someten a un ensayo de comparación para determinar su eficacia y seguridad. 10 Sobre la base de esto, se define la dosis que se va a investigar en la siguiente etapa (tercera etapa). Finalmente, se investiga la dosis específicamente definida en la etapa anterior en cuanto a su eficacia (cuarta etapa).

Susceptibilidad de aplicación industrial

La presente invención es útil como medio para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con una circulación cerebral insuficiente.

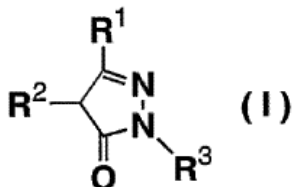
15 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 ilustra los resultados en consideración (Ejemplo 1) sobre la acción contra edema cerebral en un modelo de oclusión de arteria cerebral media de rata y reperfusión.
 La Fig. 2-a ilustra los resultados de la medición (Ejemplo 2) de la concentración en plasma de rata de la forma sin cambios.
 20 La Fig. 2-b ilustra la concentración en plasma de rata de la forma sin cambios obtenida del grupo de infusión y el grupo de bolo + infusión de la FIG. 2-a.
 (Debe advertirse que la escala de la barra vertical es diferente de la de la FIG. 2-a).
 La Fig. 3-a ilustra la concentración en plasma humano de la forma sin cambios calculada a partir de los resultados de la medición de la concentración en plasma de rata de la forma sin cambios.
 25 La Fig. 3-b ilustra la concentración en plasma humano de la forma sin cambios obtenida del grupo de infusión y el grupo de bolo + infusión de la Fig. 3-a.
 (Debe advertirse que la escala es la barra vertical es diferente que en la FIG. 3-a)
 La Fig. 4 ilustra los resultados del ensayo de respuesta a dosis en rata en el Ejemplo 3-1.
 La Fig. 5 ilustra los resultados del ensayo de respuesta a dosis en monos en el Ejemplo 3-2.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con circulación cerebral insuficiente,



5 en la que,

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en total;

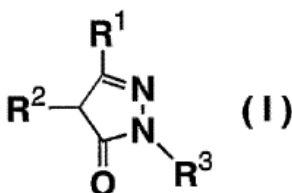
R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilmercapto, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o R¹ y R² tomados juntos pueden formar un grupo alquileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; y

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo naftilo o un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, pudiendo ser dicho(s) sustituyente(s) iguales o diferentes y seleccionándose de la clase que consiste en grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alcóxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono en total, grupos alquimercapto que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos dialquilamino que tienen de 2 a 8 átomos de carbono en total, átomos de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo acetamida,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,

y, además, en el que se controla la dosis de administración para proporcionar el alcance de una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la forma sin cambios del compuesto dentro de un intervalo de 60 ng/ml a 3200 ng/ml dentro de 3 minutos a 5 minutos tras completar la administración de la dosis de carga por administración de bolo intravenoso, y para proporcionar el mantenimiento de una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la forma sin cambios del compuesto dentro de un intervalo de 60 ng/ml a 3200 ng/ml hasta 2,75 horas tras iniciar la administración de la dosis de mantenimiento por infusión i.v., y además en el que la dosis de la administración de la dosis de carga es de 0,025 a 1,3 mg por kg del peso del paciente y la dosis de la dosis de mantenimiento administración es de 0,05 a 2,5 mg/h por kg del peso del paciente.

30 2. Un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con circulación cerebral insuficiente relacionados con isquemia



en la que,

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en total;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilmercapto, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o R¹ y R² tomados juntos pueden formar un grupo alquileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; y

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo naftilo o un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, pudiendo ser dicho(s) sustituyente(s) iguales o diferentes y seleccionándose de la clase que consiste en grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alcóxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono en total, grupos alquimercapto que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos dialquilamino que tienen

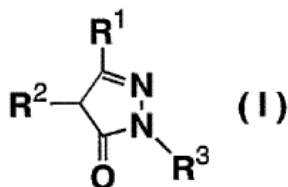
de 2 a 8 átomos de carbono en total, átomos de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,

5 (i) el compuesto se administra por administración de bolo intravenoso de una dosis de carga para proporcionar el alcance dentro de 3 minutos a 5 minutos tras completar la administración de una dosis de carga de la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto dentro del intervalo de 60 ng/ml a 3200 ng/ml o de la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto dentro del intervalo de 5 ng/ml a 260 ng/ml; y

10 (ii) el compuesto se administra por administración por infusión intravenosa de una dosis de mantenimiento durante 2,75 horas tras el inicio de la administración de la dosis de mantenimiento, para mantener la concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto sustancialmente dentro del intervalo de 60 ng/ml a 3200 ng/ml o para mantener la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto sustancialmente dentro del intervalo de 5 ng/ml a 260 ng/ml.

15 3. Un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares asociados con circulación cerebral insuficiente relacionados con isquemia



en la que,

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcocarbonilalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en total;

20 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilmercapto, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o R¹ y R² tomados juntos pueden formar un grupo alqueno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; y

25 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo naftilo o un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, pudiendo ser dicho(s) sustituyente(s) iguales o diferentes y seleccionándose de la clase que consiste en grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alcocarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono en total, grupos alquilmercapto que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos alquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos dialquilamino que tienen de 2 a 8 átomos de carbono en total, átomos de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino y un grupo acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,

35 (i) el compuesto se administra por administración de bolo intravenoso de una dosis de carga en el que la dosis de carga es de 0,025 a 1,3 mg por kg del peso del paciente; y

(ii) la dosis de mantenimiento de 0,05 a 2.5 mg/h por kg del peso del paciente se administra por infusión intravenosa.

40 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el intervalo de concentración en plasma de la forma sin cambios del compuesto dentro de 3 minutos a 5 minutos tras completar la administración de la dosis de carga y el intervalo de la concentración en plasma de mantenimiento de la forma sin cambios del compuesto se selecciona del grupo que comprende de 180 ng/ml a 430 ng/ml; de 180 ng/ml a 800 ng/ml; de 180 ng/ml a 930 ng/ml; de 180 ng/ml a 1240 ng/ml; y d 180 ng/ml a 1600 ng/ml.

45 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el intervalo de la concentración en plasma libre de la forma sin cambios del compuesto alcanzada dentro de 3 minutos a 5 minutos tras completar la administración de la dosis de carga, y el intervalo de la concentración en plasma libre de mantenimiento de la forma sin cambios del compuesto se selecciona del grupo que comprende de 15 ng/ml a 35 ng/ml; de 15 ng/ml a 50 ng/ml; de 15 ng/ml a 65 ng/ml; de 15 ng/ml a 75 ng/ml; de 15 ng/ml a 100 ng/ml; y de 15 ng/ml a 130 ng/ml.

50 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosis de la administración de bolo intravenoso se selecciona del grupo que comprende de 0,05 a 0,8 mg por kg del peso del paciente, de 0,075 a 0,5 mg por kg del peso del paciente, y de 0,1 a 0,3 mg por kg del peso del paciente, y la dosis de la administración de dosis de mantenimiento se selecciona del grupo que comprende de 0,125 a 2,0 mg/h por kg del peso del paciente, de 0,15 a 1,0 mg/h por kg del peso del paciente, y de 0,25 a 0,75 mg/h por kg del peso del paciente.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la duración del mantenimiento de la concentración en plasma tras el inicio de la administración de la dosis de mantenimiento se selecciona del grupo que consiste dentro de 120 horas; dentro de 72 horas; dentro de 24 horas o dentro de 12 horas; y dentro de 3 horas.
- 5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el compuesto de Fórmula (I) es 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-one.
9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la circulación cerebral insuficiente está relacionada con isquémica, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio.
- 10 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el accidente cerebrovascular isquémico es un accidente cerebrovascular isquémico agudo.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que el tratamiento de trastornos cerebrovasculares o accidente cerebrovascular isquémico es la mejora de los síntomas neurológicos o el pronóstico o la interferencia en las actividades de la vida diaria y/o la discapacidad o una combinación de dichas mejoras.
- 15 12. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los pacientes que necesitan dicho tratamiento se determinan a través de la escala NIH para el ictus de no más de 22 o a través de un procedimiento de determinación de la criticidad neurológica que corresponde a la escala NIH para el ictus de no más de 22.

20

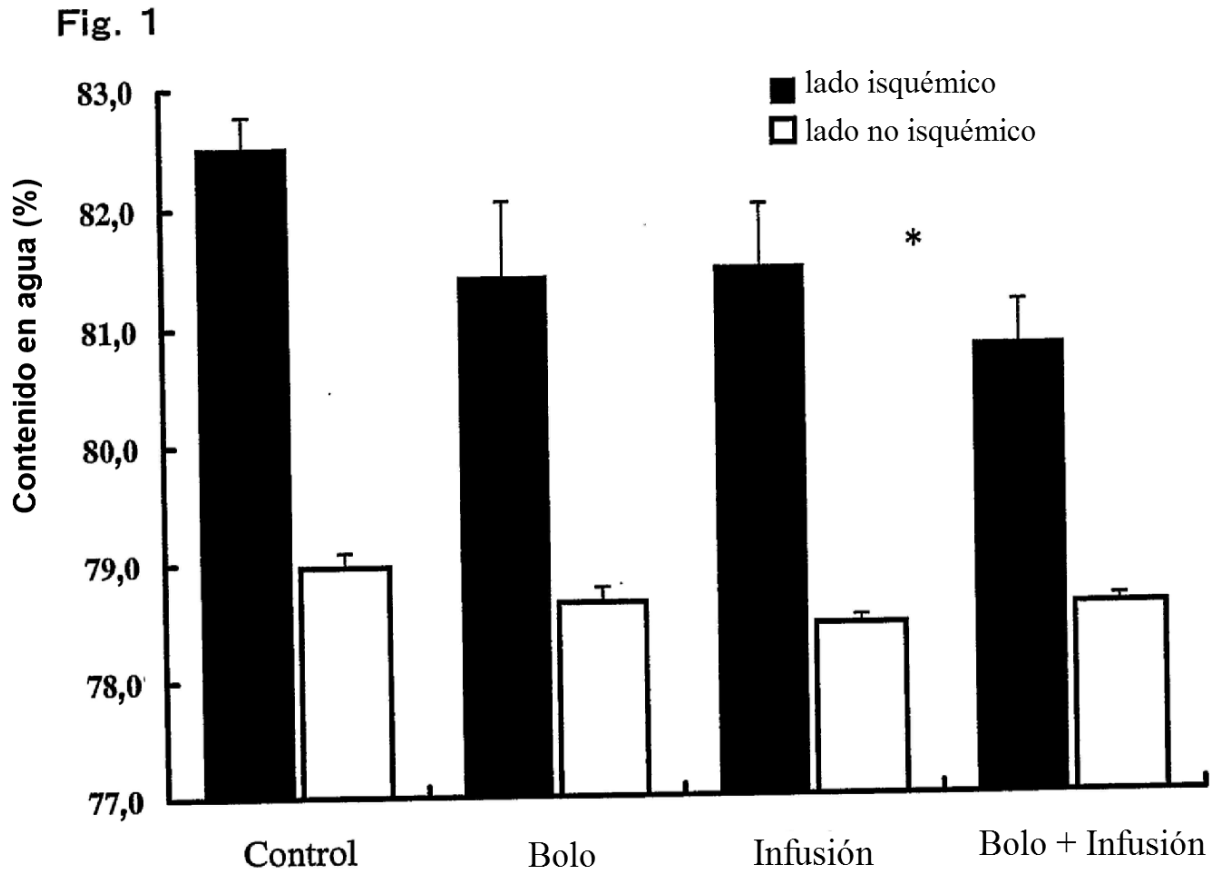


Fig. 2-a

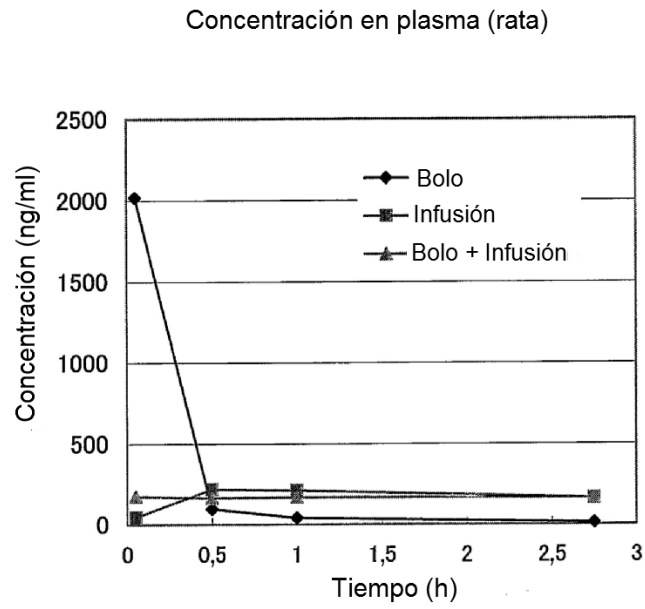


Fig. 2-b

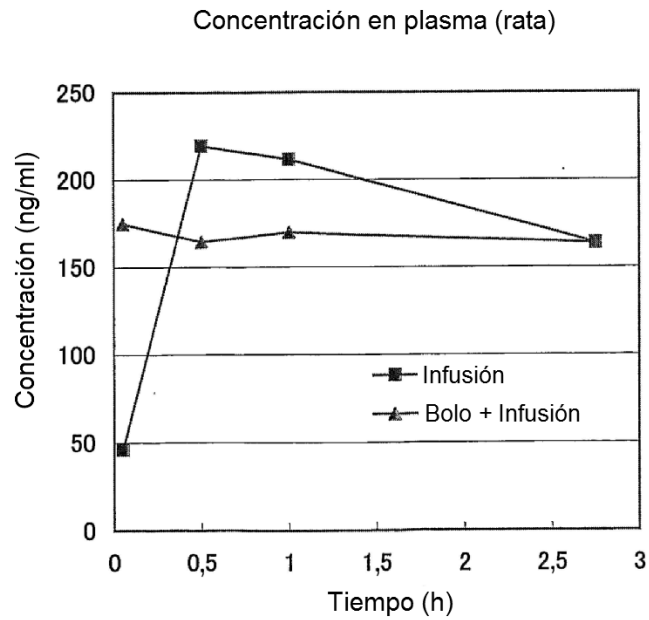


Fig. 3-a

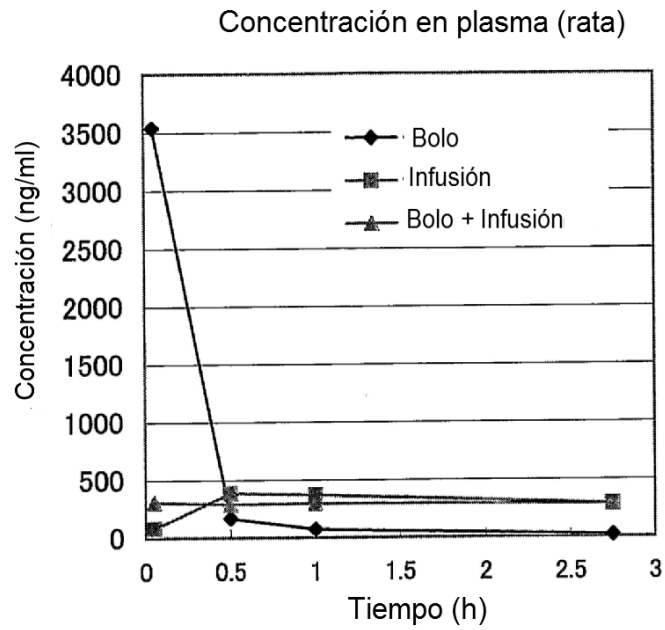


Fig. 3-b

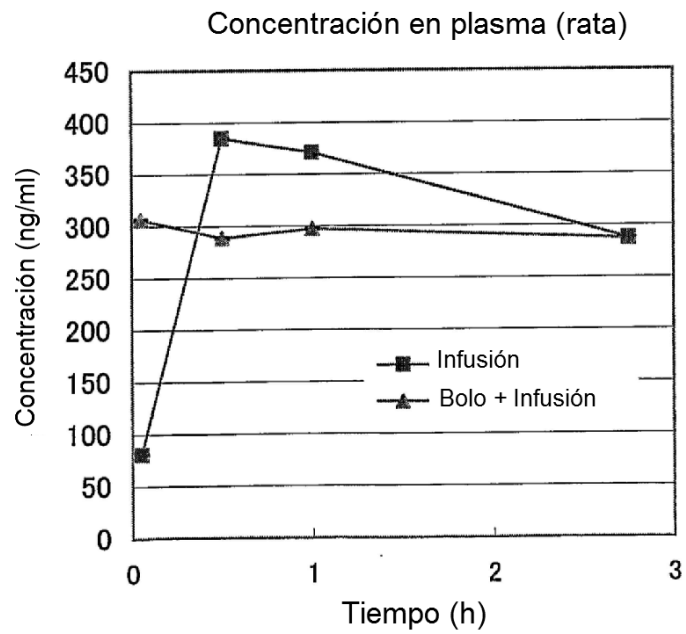


Fig. 4

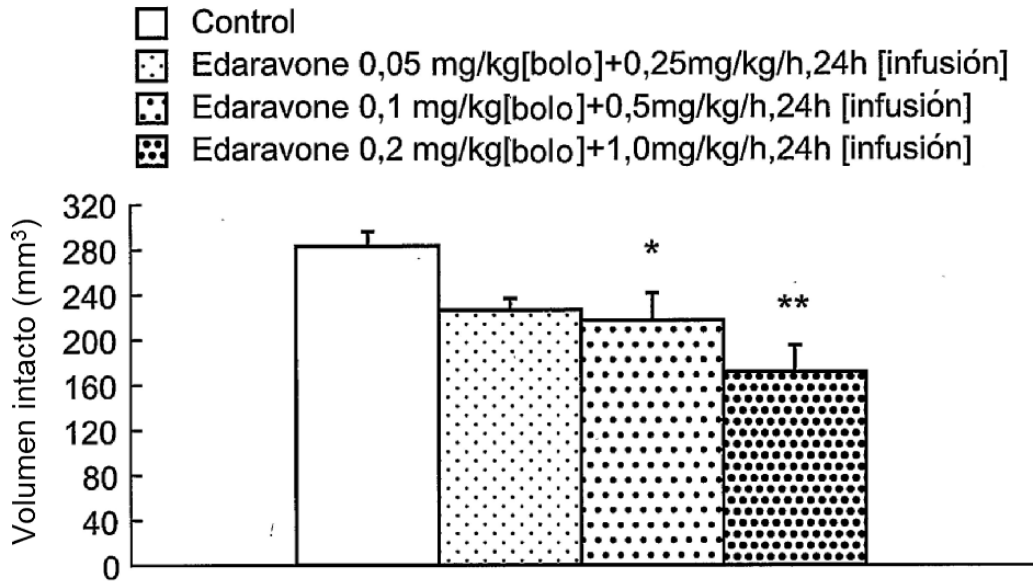


Fig. 5

