

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 729**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2009 PCT/PT2009/000044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10014025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09788437 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2307020**

54 Título: **Régimen de administración de nitrocatecoles**

30 Prioridad:

29.07.2008 US 137248 P

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

30.08.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE ALMEIDA, JOSE LUIS;
LEARMONTH, DAVID ALEXANDER y
ARAUJO SOARES DA SILVA, PATRÍCIO MANUEL
VIEIRA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 723 729 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

Régimen de administración de nitrocatecoles

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

10 El fundamento del uso de los inhibidores de COMT como complemento de la terapia con L-DOPA/inhibidor de la descarboxilasa aromática de L-aminoácidos (AADCi) se basa en su capacidad para reducir la O-metilación metabólica de L-DOPA a 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD). La duración de la mejoría clínica inducida por L-DOPA es breve como resultado de la vida media corta de L-DOPA *in vivo* que contrasta con la vida media larga de 3-OMD. Adicionalmente, el 3-OMD compite con L-DOPA por el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BBB), lo que significa que solo una cantidad muy limitada de una dosis administrada por vía oral de L-DOPA alcanza el sitio de acción, es decir, el cerebro. Comúnmente, a unos pocos años de comenzar el tratamiento con L-DOPA con el régimen de dosificación habitual, la mejora clínica inducida por L-DOPA disminuye al final de cada ciclo de dosis, y da lugar al llamado patrón de desgaste de las fluctuaciones motoras. Se describió una relación cercana entre el fenómeno de 'desgaste' y la acumulación de 3-OMD (Tohgi, H., y otros, *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Se especuló que esto puede deberse a una penetración cerebral deficiente de L-DOPA debido a la competencia por el sistema de transporte en todo el BBB con 3-OMD. (Reches, A. y otros, *Neurology*, 32:887-888, 1982) o más simplemente que hay menos L-DOPA disponible para llegar al cerebro (Nutt, J.G., Fellman, J.H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7:35-49, 1984). En efecto, la inhibición de COMT protege a L-DOPA de la degradación metabólica de la O-metilación en la periferia, de modo que con dosis repetidas de L-DOPA, la concentración plasmática media de L-DOPA aumenta. En adición a la competencia reducida por el transporte hacia el cerebro, un porcentaje significativamente mayor de la dosis administrada por vía oral de L-DOPA puede alcanzar el sitio de acción. Así la inhibición de COMT sirve para aumentar la biodisponibilidad de L-DOPA y la duración de la acción antiparkinsoniana se prolonga con dosis únicas de L-DOPA. (Nutt, J.G., *Lancet*, 351:1221-1222, 1998).

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

35 Aunque comparte esencialmente el mismo farmacóforo, la tolcapona difiere de la entacapona en que ingresa fácilmente en los sistemas nerviosos centrales (SNC) y puede inhibir la COMT cerebral y la COMT periférica. Poco después de su lanzamiento, la tolcapona se retiró del mercado después de que se informaron varios casos de hepatotoxicidad incluidas tres muertes desafortunadas por hepatitis fulminante fatal. Hoy en día la tolcapona solo puede usarse en pacientes parkinsonianos que no responden a otros tratamientos y solo con un control regular de la función hepática, lo que es costoso e inconveniente para el paciente. Aunque las causas mecánicas reales de la toxicidad hepática asociada con tolcapona no se comprenden completamente, estudios *in vitro* demostraron que la tolcapona puede reducirse metabólicamente a reactivos intermedios y se especula que estos pueden formar aductos covalentes con proteínas hepáticas y resulta en una lesión hepatocelular (Smith, K.S. y otros, *Chem. Res. Toxicol.*, 16:123-128, 2003).

40 Por otro lado la entacapona, aunque comparte el mismo farmacóforo de nitrocatecol con la tolcapona, no se asocia con toxicidad hepática y generalmente se considera un fármaco seguro. Sin embargo desafortunadamente, la entacapona es un inhibidor de la COMT significativamente menos potente que la tolcapona y tiene una vida media *in vivo* mucho más corta. Esto significa que la entacapona tiene una duración del efecto muy limitada y como consecuencia, el medicamento debe administrarse en dosis muy altas con cada dosis de L-DOPA tomada por el paciente. Como tal, la eficacia clínica de la entacapona se cuestiona - de hecho un estudio reciente (Parashos, S.A. y otros, *Clin. Neuropharmacol.*, 27(3): 119-123, 2004) reveló que la principal razón para la interrupción del tratamiento con entacapona en pacientes con enfermedad de Parkinson fue una falta de eficacia percibida.

50 Además, la vida media *in-vivo* relativamente corta de los inhibidores de COMT requiere regímenes de tratamiento continuo que normalmente impliquen la administración de varias dosis al día lo que a muchos pacientes les resulta oneroso. Por ejemplo, la tolcapona debe administrarse tres veces al día. Por lo tanto este factor puede interferir con el cumplimiento del paciente y la calidad de vida.

55 En consecuencia, todavía existe la necesidad de que los inhibidores de la COMT exhiban propiedades equilibradas de bioactividad, biodisponibilidad y seguridad. En particular, existe la necesidad de que los inhibidores de la COMT tengan una vida media larga *in-vivo* y, por lo tanto, una acción prolongada sobre la COMT que permita menos dosis para obtener el efecto terapéutico deseado.

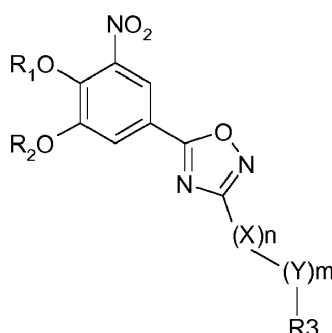
60 El documento núm. WO 2007/013830 se refiere a compuestos de fórmula general I y su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y periférico.

65 Ahora encontramos sorprendentemente que, a pesar de tener una vida media relativamente corta, los compuestos de fórmula general I son inhibidores de la COMT muy potentes dotados de una duración de acción excepcionalmente larga en comparación con los inhibidores de la COMT de la técnica anterior.

Los compuestos de fórmula general I, además, mejoran notablemente la biodisponibilidad de L-DOPA y aumentan el suministro de L-DOPA al cerebro. Los compuestos aumentan significativamente los niveles de dopamina en el cerebro durante un largo período de tiempo.

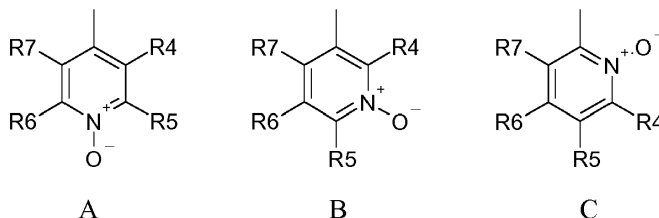
5 Aún más sorprendentemente, el aumento de los niveles de L-DOPA se mantiene constante durante largos períodos de tiempo. Estos efectos sostenidos sobre la actividad de COMT y la biodisponibilidad de L-DOPA después de la administración de los compuestos de fórmula general I son notablemente mayores que los observados con la tolcapona, el único inhibidor de la COMT que se sabe que tiene de una duración de acción razonablemente prolongada. (La tolcapona tiene una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y debe administrarse aproximadamente 3 veces por día).
 10 Además, los compuestos de fórmula general I producen un aumento constante en la administración de L-DOPA al cerebro durante períodos prolongados de tiempo, lo que contrasta con lo observado con la tolcapona, que es propensa a inducir oscilaciones marcadas en la administración cerebral de L-DOPA. Así es más probable que los compuestos de fórmula general I tengan ventajas terapéuticas debido a la elevación constante sostenida de los niveles de L-DOPA mientras que el uso de tolcapona puede inducir efectos secundarios indeseables tales como la discinesia debido a aumentos y
 15 disminuciones abruptos de los niveles L-DOPA.

Los compuestos de fórmula general I son compuestos que tienen la siguiente fórmula



donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, grupos hidrolizables en condiciones fisiológicas, o alcanosilos o aroilos opcionalmente sustituidos; X significa un grupo metileno; Y representa O, S o NH; n representa 0, 1, 2 o 3; m representa 0 o 1; R₃ significa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B o C, que se conecta como se indica mediante el enlace sin marcar:

35



donde R₄, R₅, R₆ y R₇ son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alquilo, tioalquilo, alcoxi, ariloxi, tioarilo, alcanilo, aroilo, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo; o dos o más de R₄, R₅, R₆ y R₇ juntos significan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos heteroaromáticos o aromáticos; el término 'alquilo', incluida su variante 'alc-' en términos tales como 'alcoxi', 'alcanoilo' significa residuos de carbono, lineales o ramificados, que contienen de uno a seis átomos de carbono; el término 'arilo' significa un grupo fenilo o naftilo; el término 'heterocicloalquilo' representa un anillo cíclico de cuatro a ocho miembros que incorpora opcionalmente al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno; el término 'heteroarilo' representa un anillo de cinco o seis miembros que incorpora al menos un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno; el término 'halógeno' representa flúor, cloro, bromo o yodo; y si R₄, R₅, R₆ y R₇ representan alquilo o arilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos halógenos, hidroxilo, o alcoxi; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de estos.

Preferentemente, R₄, R₅, R₆ y R₇ independientemente entre sí representan hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-tioalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₆-C₁₀-ariloxi, C₆-C₁₀-tioarilo, C₁-C₆-alcanoilo, C₇-C₁₁-arilo, amino, C₁-C₆-alquilamino, di-C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₁₂-cicloalquilamino, C₄-C₈-heterocicloalquilamino, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₆-C₁₀-arilsulfonilo, halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo.

60

Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-alquilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

65 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-tioalquilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan tiometilo, tioetilo, tio-n-propilo, tio-isopropilo, tio-n-butilo, tio-n-pentilo o tio-n-hexilo.

ES 2 723 729 T3

- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-alcoxi, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.
- 5 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan residuos de C₆-C₁₀-ariloxi, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan fenoxi o naftoxi.
- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₆-C₁₀-tioarilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan tiofenilo o tionaftilo.
- 10 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-alcanoilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan metanoilo, etanoilo, propanoilo o butanoilo.
- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₇-C₁₁-arilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan benzoilo o naftoilo.
- 15 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-alquilamino, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino o n-butilamino.
- 20 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de di-C₁-C₆-alquilamino, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, di-isopropilamino, metiletilamino, metilpropilamino o etilpropilamino.
- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₃-C₁₂-cicloalquilamino, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan pirrolidino, piperidino, ciclohexilamino o dicitlohexilamino.
- 25 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₄-C₈-heterocicloalquilamino, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperazino, N-metilpiperazino o N-etilpiperazino.
- 30 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-alquilsulfonilo o C₆-C₁₀-arilsulfonilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo o toilsulfonilo.
- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de halógenos, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan cloro, bromo, yodo o flúor.
- 35 Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de C₁-C₆-haloalquilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan clorometilo, fluorometilo, diclorometilo, difluorometilo, triclorometilo o trifluorometilo.
- Cuando R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan restos de heteroarilo, preferentemente, R₄, R₅, R₆ y/o R₇ representan piridilo, pirimidilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo.
- 40 Cuando dos o más de los restos de R₄, R₅, R₆ y R₇ tomados juntos representan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos, los dos o más restos representan, preferentemente, anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los residuos combinados preferidos son indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, naftiridinilo, isoquinolilo y quinolilo.
- 45 Donde representan arilo o alquilo, los sustituyentes anteriores R₄, R₅, R₆ y R₇ pueden sustituirse opcionalmente una o más veces por grupos hidroxilo, alcoxi o halógeno.
- 50 Los detalles de la preparación de compuestos de fórmula general I pueden encontrarse en el documento núm. WO2007/013830A1.
- La biodisponibilidad, la bioactividad, el perfil de seguridad y otras propiedades relacionadas conocidas en la técnica (por ejemplo, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) pueden optimizarse rutinariamente por el experto en la técnica según la enseñanza de la presente solicitud variando los sustituyentes R₁-R₇ de la fórmula general I anterior para obtener una combinación equilibrada deseable de propiedades.
- 55 Los compuestos de fórmula general I pueden estar presentes, además, en forma de sales o ésteres farmacológicamente aceptables de estos. Los contraiones farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen en la técnica.
- 60 Es posible, además, usar profármacos de compuestos de fórmula general I para alterar el perfil terapéutico del compuesto activo.
- 65 En la siguiente descripción de indicaciones médicas, tratamientos y regímenes de dosificación para composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de acuerdo con la fórmula general I de la invención, el ejemplo de máxima preferencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula general I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-

[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol, en adelante designado como compuesto A, y sus sales y ésteres farmacológicamente aceptables. La vida media del compuesto A es relativamente corta dada su larga duración de acción.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) anterior para uso en las indicaciones médicas, tratamientos y regímenes de dosificación posteriores incluyen 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 5-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 3,5-dicloro-4-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-2-fenil-4-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 2-bromo-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina-1-óxido, 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6-trimetilpiridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 2,5-dicloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(trifluorometil)piridina-1-óxido, 3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoropiridina-1-óxido, 4-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoropiridina-1-óxido, 2-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-fluoropiridina-1-óxido, 2-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metilpiridina-1-óxido, 2-bromo-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metilpiridina-1-óxido, y 2-bromo-5-cloro-3-(3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,6-dimetilpiridina-1-óxido y sus sales o ésteres farmacológicamente aceptables.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general I, a sus sales o ésteres farmacológicamente aceptables para usar en la prevención o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y periférico, en los que el compuesto, sal o éster se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que tiene una periodicidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente una vez cada tercer día hasta aproximadamente una vez por semana.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general I, se mezclan vehículos inertes farmacológicamente aceptables con los compuestos activos. Los vehículos farmacológicamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar, además, como diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, deslizante o desintegrante; puede ser, además, un material de encapsulación.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una preparación envasada, el envase que contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas.

Preferentemente, los estados patológicos tratados son trastornos asociados al sistema nervioso central y periférico de los seres humanos, y en particular los que se benefician de la administración de un inhibidor de la COMT. Preferentemente, los trastornos son trastornos del movimiento que incluyen trastornos relacionados con el parkinsonismo, la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas. El trastorno asociado al sistema nervioso central y periférico de la máxima preferencia es la enfermedad de Parkinson.

Tal como se usa en la presente descripción, el término tratamiento y las variaciones como 'tratar' o 'en tratamiento' se refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un humano o animal no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una condición existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos, efectos relacionados con uno o más de los síntomas asociados con los trastornos asociados con el sistema nervioso central y periférico.

Los compuestos de la fórmula general I se usan para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de los trastornos asociados con el sistema nervioso central y periférico de acuerdo con un régimen de dosificación específico que tiene una periodicidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, es decir, la administración una vez cada 3^{er}, 4^{to}, 5^{to}, 6^{to} o 7^{mo} día.

Los puntos de inicio no limitantes adecuados para los intervalos de dosificación son la mañana, el mediodía, el mediodía, la tarde, la noche y la medianoche.

Como se usa en la presente descripción, el término 'dosis diaria efectiva' es la cantidad diaria eficaz de compuesto administrado cuando se administra de acuerdo con la periodicidad de la dosificación.

En la presente invención, las dosis diarias efectivas de compuestos de fórmula general I están en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 900 mg/día, con mayor preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg/día, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg/día, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 70 a aproximadamente 200 mg/día y con la máxima preferencia de aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg/día.

65

Como se usa en la presente descripción, el término "unidad de dosificación" se refiere a la cantidad de compuesto administrado en cada periodicidad de dosificación.

5 Se prefiere que las unidades de dosificación individuales de los compuestos de fórmula general I estén en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2400 mg, con mayor preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 1200 mg, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 800 mg, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg, y con la máxima preferencia de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg.

10 Preferentemente, el sujeto que se trata con el compuesto de fórmula general I recibe, además, terapia con un precursor de dopamina (DOPA) y/o un AACi.

Los precursores típicos de DOPA incluyen L-DOPA.

15 Los inhibidores aromáticos de la L-aminoácido descarboxilasa adecuados incluyen benserazida y carbidopa.

20 Los compuestos de fórmula general I, precursor de DOPA y AACi pueden administrarse por separado o en cualquier combinación. Pueden administrarse concomitantemente (por ejemplo, simultáneamente) o secuencialmente, y con la misma o diferente periodicidad de dosificación. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse concomitantemente o secuencialmente con el precursor de DOPA. En caso de administración concomitante, es posible, además, combinar ambos o todos los ingredientes activos en una forma de dosificación unitaria.

25 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar al menos un estado patológico en un paciente que lo necesite que comprende administrar de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula general I como se definió anteriormente para el paciente.

30 En la presente descripción se describe, además, un método para reducir la inhibición de COMT en un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula general I como se definió anteriormente al sujeto.

35 En la presente descripción se describe, además, un método para aumentar los niveles de L-DOPA en el cerebro de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente al sujeto.

En la presente descripción se describe, además, un método para aumentar los niveles de L-DOPA en el plasma de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente al sujeto.

40 En la presente descripción se describe, además, un método para disminuir los niveles de 3-O-metil-L-DOPA (3-OMD) en el cerebro de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se definió anteriormente al sujeto.

45 En la presente descripción se describe, además, un método para disminuir los niveles de 3-OMD en el plasma de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente al sujeto.

50 En la presente descripción se describe, además, un método para aumentar la biodisponibilidad de L-DOPA en el cerebro de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente al sujeto.

55 En la presente descripción se describe, además, un método para aumentar la biodisponibilidad de L-DOPA en el plasma de un sujeto durante de 3 a 7 días, que comprende administrar, de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente, una dosis efectiva de un compuesto de fórmula general I como se define anteriormente al sujeto.

60 El sujeto que se trata con el compuesto de fórmula general I puede recibir, además, terapia con un precursor de DOPA y/o un inhibidor aromático de la L-aminoácido descarboxilasa. Tal terapia con un precursor de DOPA y/o AACi puede preceder, seguir o ser simultánea o concomitante con el tratamiento con el compuesto de fórmula general I.

65 La presente invención se refiere, además, a un paquete que comprende una composición farmacéutica que comprende de 1 a 2400 mg de un compuesto de fórmula general I en combinación con instrucciones para administrar dicha formulación con un régimen de dosificación que tiene una periodicidad de dosificación que varía de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez semanalmente.

Materiales y métodos

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, destinado a investigar la tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de los compuestos de fórmula general I, se administraron grupos de ocho jóvenes sanos con placebo, 5 mg, 10 mg, 20 mg o 30 mg de compuesto A en la mañana bajo condiciones de ayuno durante 8 días. Dentro de cada grupo (5 mg, 10 mg, 20 mg o 30 mg), se asignaron al azar 2 individuos a placebo y 6 al tratamiento.

La actividad de la catecol-O-metiltransferasa (S-COMT) soluble se expresó como la cantidad de metanefrina (en pmol) formada por la acción de la S-COMT de eritrocitos lavados, sobre un sustrato de epinefrina, por miligramo de proteína en la muestra, por hora.

Se tomaron muestras de sangre en los siguientes momentos y se usaron para preparar los eritrocitos lavados:

Día 1: pre-dosis, y 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 16 h después de la dosis

Días 2-7: solo antes de la dosis

Día 8: pre-dosis, y 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120 y 144 h después de la dosis.

Después de la centrifugación y eliminación del plasma, se eliminó el sobrenadante (capa superior de eritrocitos) y se colocaron los tubos en hielo. Después se adicionó un volumen de solución fría de cloruro de sodio al 0,9 % igual al doble de la de los eritrocitos. Los eritrocitos se centrifugaron y se lavaron mediante el uso de este procedimiento tres veces. La centrifugación se realizó a 4 °C y a aproximadamente 1500 g durante 10 minutos. Se prepararon dos alícuotas pipeteadas con precisión de 500 µL de eritrocitos lavados y cada alícuota se almacenó en un tubo de 2 mL a -70 °C hasta que fue necesario para el análisis.

La determinación de la actividad de S-COMT se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) por HPLC con detección electroquímica.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la actividad media de S-COMT [expresada como el % de cambio de la metanefrina formada en relación con el valor inicial (antes de la dosis del Día 1)] frente al perfil de tiempo después de la primera dosis (Día 1) y la última dosis (Día 8), y en la predosis de un período de 8 días de administración de placebo, 5 mg, 10 mg, 20 mg o 30 mg de Compuesto A (n=6 para cada grupo de tratamiento y n=8 para cada grupo de placebo).

Resultados

La Figura 1 muestra el perfil medio de tiempo-actividad de S-COMT después de la primera dosis (Figura 1A) y la última dosis (Figuras 1B y 1C), y en la predosis (Figura 1D) de un régimen de 8 días una vez al día con placebo, dosis de 5 mg, 10 mg, 20 mg o 30 mg del compuesto A (n=6 para el grupo de tratamiento y n=8 para el grupo de placebo).

Se observó una marcada y sostenida inhibición de S-COMT desde la primera administración y 5 días (144 h) después de que se observara la última dosis de inhibición de COMT, lo que respalda la posibilidad de un régimen de administración una vez semanalmente.

La invención se describirá ahora con referencia al siguiente ejemplo de preparación, que no pretende limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1 - Preparación del compuesto A

(5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzeno-1,2-diol)

a) A una solución agitada de ácido 3,4-dibenciloxi-5-nitrobenzoico (0,50 g, 1,319 mmol) en dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente se le adicionó 1,1-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,45 mmol) en una porción. Después de agitar durante noventa minutos, se adicionó 2,5-dicloro-N'-hidroxi-4,6-dimetilnicotinamida (0,40 g, 1,45 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 135 °C durante cinco horas y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-HCl 2 N (100 mL) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. La recristalización en isopropanol dio un sólido amarillo pálido (0,55 g, 72 %).

b) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,50 g, 0,866 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó un complejo de adición de urea-peróxido de hidrógeno (0,41 g, 4,33 mmol) en una porción. La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se adicionó gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,73 g, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche después de lo cual se filtró el material insoluble. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en isopropanol para dar un sólido amarillo pálido (0,35 g, 68 %).

c) A una solución agitada del sólido obtenido anteriormente (0,30 g, 0,5 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C bajo argón se adicionó gota a gota tribromuro de boro (0,38 g, 1,5 mmol). La suspensión púrpura resultante se dejó agitar a

temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió nuevamente a -78 °C y se detuvo cuidadosamente mediante la adición de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de cristales amarillos (0,18 g, 87 %) de m.p. 237-240 °C.

5

Ejemplo 2 - Formulación farmacéutica

Las formulaciones farmacéuticas se preparan como sigue:

10

Cápsula:

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

15

20

25

Cápsula:

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

30

35

Tableta:

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

40

45

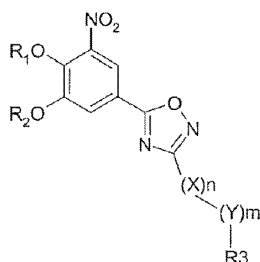
50

Ejemplo 3 - Régimen de dosificación

Los pacientes se tratan una vez semanalmente con comprimidos que contienen 100 mg de compuesto de fórmula general I para pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson y que están en tratamiento con L-DOPA. Se observa una inhibición de COMT de larga duración y una mejora significativa del cuadro clínico.

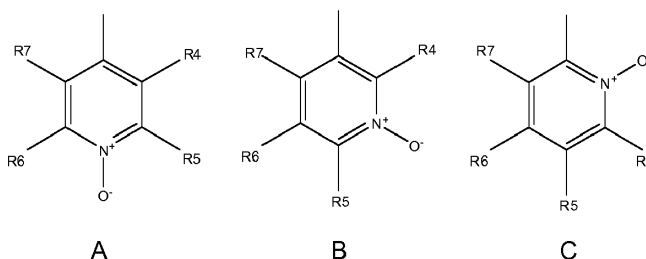
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, grupos hidrolizables en condiciones fisiológicas o alcaniloos o aroilos opcionalmente sustituidos; X significa un grupo metileno; Y representa O, S o NH; n representa 0, 1, 2 o 3; m representa 0 o 1; R₃ significa un grupo N-óxido de piridina de acuerdo con la fórmula A, B o C, que se conecta como lo indica el enlace no marcado:



donde R₄, R₅, R₆ y R₇ son iguales o diferentes, y significan hidrógeno, alquilo, tioalquilo, alcoxilo, ariloxi, tioarilo, alcanilo, aroilo, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro o heteroarilo; o dos o más de R₄, R₅, R₆ y R₇, tomados juntos significan anillos alifáticos o heteroalifáticos o anillos aromáticos o heteroaromáticos; el término 'alquilo', incluida su variante 'alc-' en términos tales como 'alcoxi' y 'alcanilo' significa restos de carbono, lineales o ramificados, que contienen de uno a seis átomos de carbono; el término 'arilo' significa un grupo fenilo o naftilo; el término 'heterocicloalquilo' representa un anillo cíclico de cuatro a ocho miembros que incorpora opcionalmente al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno; el término 'heteroarilo' representa un anillo de cinco o seis miembros que incorpora al menos un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno; el término 'halógeno' representa flúor, cloro, bromo o yodo; y si R₄, R₅, R₆ y R₇ representan alquilo o arilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos halógenos, hidroxilo, o alcoxi; o una de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos, para usar en la prevención o el tratamiento de trastornos asociados con el sistema nervioso central y periférico, en donde el compuesto, sal o éster se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que tiene una periodicidad de dosificación que varía de aproximadamente una vez cada tres días a aproximadamente una vez por semana.

2. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es 5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenzo-1,2-diol.

3. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el régimen de dosificación es de una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días o una vez cada seis días.

4. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el régimen de dosificación es de una vez cada siete días.

5. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el punto de partida para un intervalo de dosificación es la mañana, el mediodía, la tarde, la noche o la medianoche.

6. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 4, en donde el punto de partida para un intervalo de dosificación es la noche.

7. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 5, en donde dicho compuesto, sal o éster se administra como una unidad de dosificación individual en el intervalo de 1 a 2400 mg.

8. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 5, en donde dicho compuesto, sal o éster se administra como una unidad de dosificación individual en el intervalo de 10 a 400 mg.

ES 2 723 729 T3

9. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 5, en donde dicho compuesto, sal o éster se administra como una unidad de dosificación individual en el intervalo de 25 a 400 mg.
- 5 10. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el trastorno asociado con el sistema nervioso central y periférico es un trastorno asociado con el sistema nervioso central y periférico tratable con terapia de L-DOPA/inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa.
- 10 11. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el trastorno asociado al sistema nervioso central y periférico es un trastorno del movimiento.
12. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno del movimiento es la enfermedad de Parkinson.
- 15 13. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno del movimiento es un síndrome de piernas inquietas.
- 20 14. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto de fórmula I se administra secuencialmente o concomitantemente con L-DOPA y/o un inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa.
- 25 15. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se usa en una terapia adyuvante de un sujeto, en donde el sujeto recibe, además, terapia con L-DOPA y un inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa.
- 30 16. Compuesto, sal o éster para usar de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde el inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa es carbidopa o benserazida.
17. Un paquete que comprende una composición farmacéutica que comprende de 1 a 2400 mg de un compuesto de fórmula 1, como se define en las reivindicaciones 1 o 2 para usar como se define en la reivindicación 1, que opcionalmente comprende, además, L-DOPA y/o un inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Figura 1 – Parte A – “Día 1, 0-24 h posdosis”

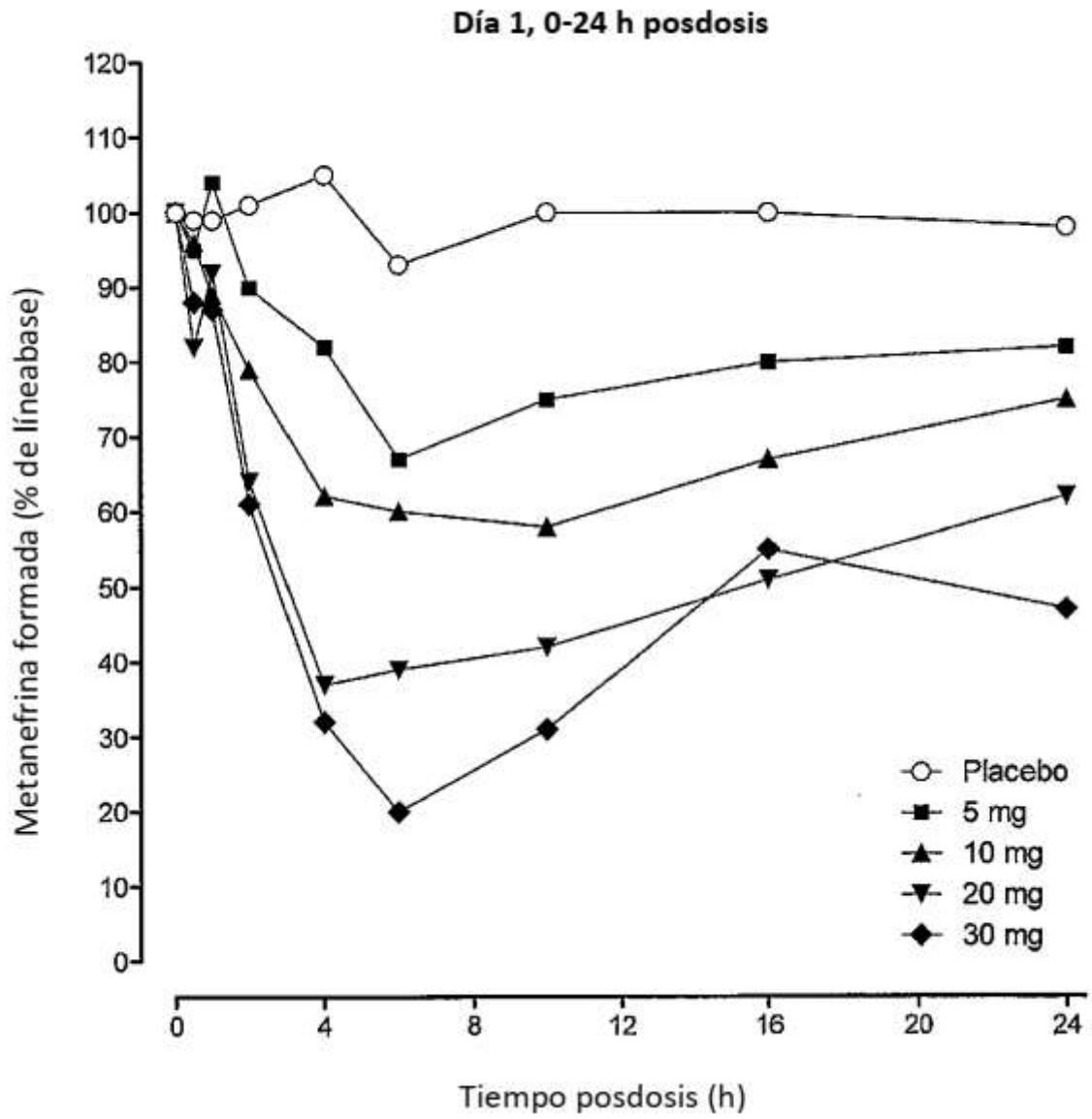


Figura 1 – Parte B – “Día 8, 0-24 h posdosis”

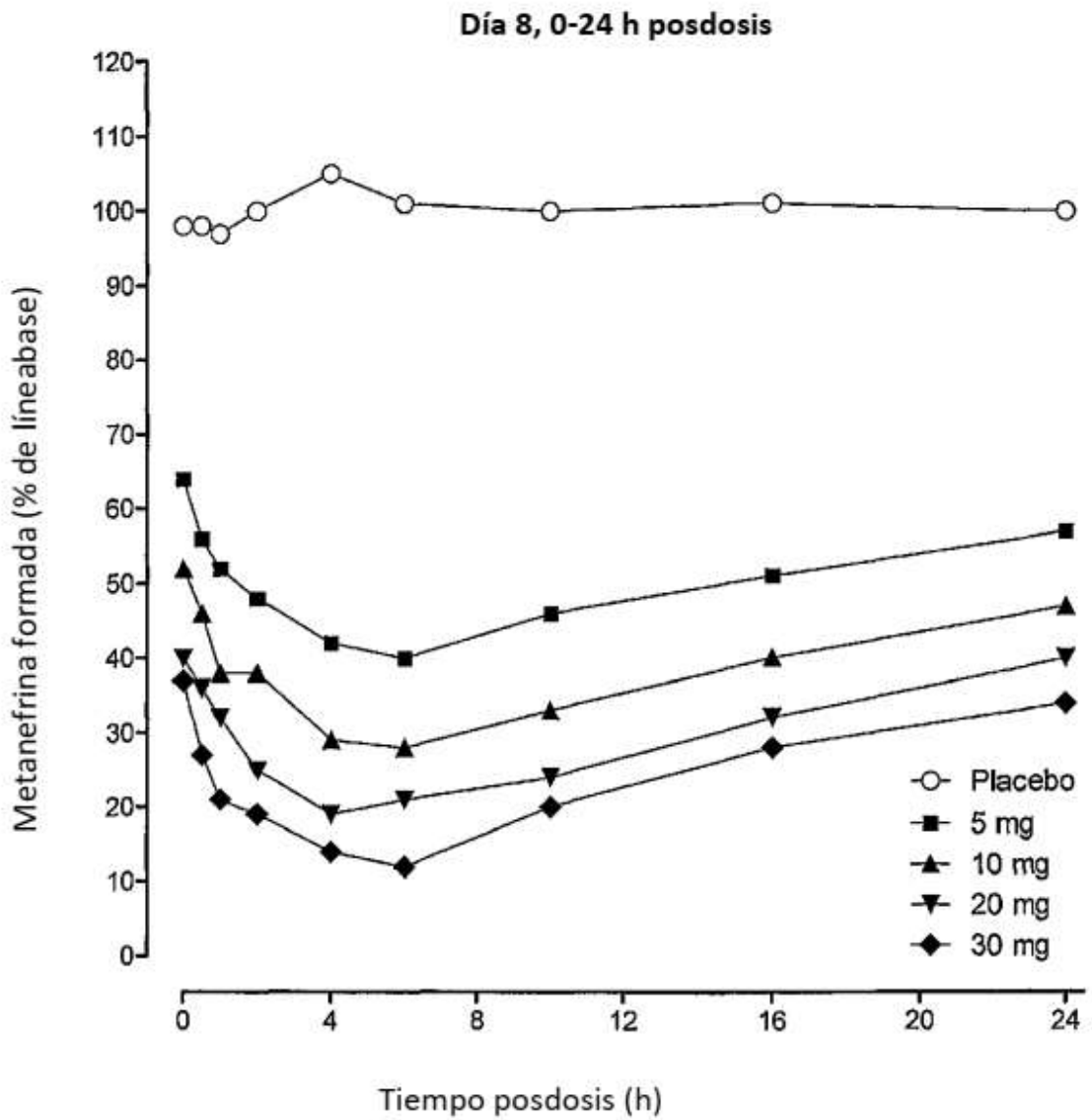


Figura 1 – Parte C – “Día 8, 0-144 h posdosis”

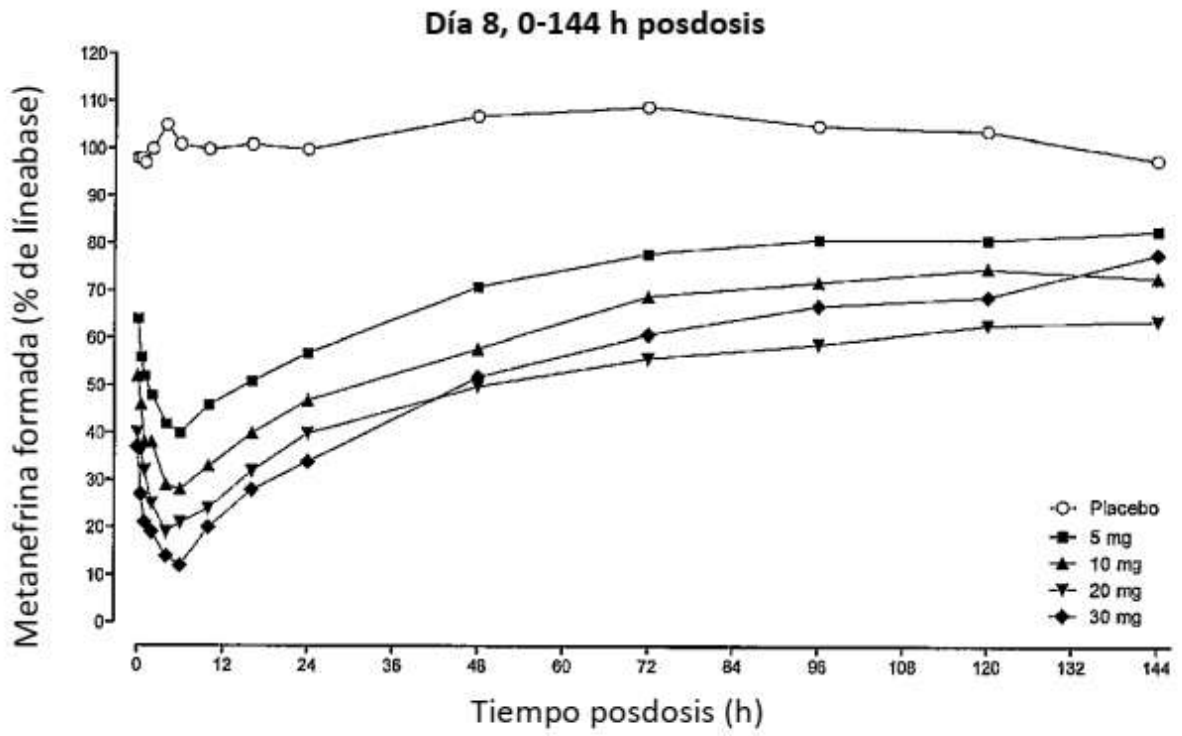


Figura 1 – Parte D – “Días del 1 al 9*, predosis”

