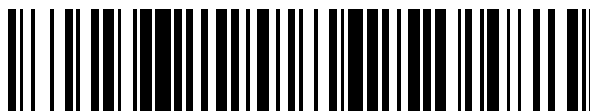


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2006 PCT/FR2006/001638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2007 WO07006942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2006 E 06778813 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 1904063**

54 Título: **Derivados de tiazoles para tratar las disquinesias provocadas por un tratamiento químico**

30 Prioridad:

08.07.2005 FR 0507303

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

03.10.2019

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**CHABRIER DE LASSAUNIERE, PIERRE-ETIENNE;
AUGUET, MICHEL y
SPINNEWYN, BRIGITTE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 354 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazoles para tratar las disquinesias provocadas por un tratamiento químico

La presente invención tiene por objeto derivados de tiazoles de fórmula general (I) descritos a continuación para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

- 5 En general, las disquinesias se caracterizan por trastornos involuntarios o anormales del movimiento.

Entre las disquinesias, se distinguen aquellas provocadas por un tratamiento químico. En este caso, en el sentido de la presente invención, se habla de disquinesias inducidas o de disquinesias tardías, siendo estas dos formas de disquinesia, disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

- 10 Las disquinesias inducidas: son inducidas por un tratamiento químico, como por ejemplo en los pacientes tratados con L-Dopa que es un precursor de la dopamina. Los pacientes tratados con L-Dopa son generalmente aquellos parkinsonianos, es decir, personas que padecen la enfermedad de Parkinson que presentan como característica principal de la enfermedad un déficit patológico de dopamina. El tratamiento con dopaterapia es absolutamente necesario para estos enfermos a fin de restablecer un nivel de dopamina endógena suficiente. Sin embargo, en un gran número de pacientes, provoca efectos secundarios graves que se manifiestan por las llamadas disquinesias inducidas, y ello generalmente después de varios años de tratamiento con L-Dopa. Esta forma de disquinesia, que es un efecto iatrogénico adverso grave de la L-Dopa, se traduce normalmente por la aparición progresiva de movimientos involuntarios, rigidez muscular y trastornos en la marcha. La aparición de este tipo de disquinesia nunca ocurre en pacientes parkinsonianos "de novo", que nunca antes habían recibido tratamiento con L-Dopa. Desafortunadamente, no existe actualmente un tratamiento satisfactorio para las disquinesias inducidas por la dopaterapia. El clínico que se encarga de un parkinsoniano que padece disquinesia inducida por L-Dopa se ve forzado a reducir la dosis diaria de L-Dopa para reducir la gravedad de los movimientos anormales (disquinesia), que luego se acompaña de un empeoramiento de los fenómenos de bloqueo debido a la enfermedad de Parkinson. El clínico y el paciente deben elegir entre 2 males: bloqueos o disquinesia.

- 20 No hay tratamientos farmacológicos satisfactorios hasta la fecha para disquinesias inducidas por L-Dopa (se han propuesto algunos compuestos, como por ejemplo yohimbina, idazoxan o amantadina). Solo la cirugía intervencionista por estimulación del globo pálido constituye una estrategia terapéutica que podría ser eficaz en los casos más graves, pero que obviamente no es adaptable a la mayoría de los pacientes.

- 30 Las disquinesias tardías: aparecen tardíamente en pacientes tratados durante mucho tiempo con ciertos medicamentos, en particular con neurolepticos. Se trata a modo de ejemplo de pacientes que padecen esquizofrenia tratados con neurolepticos típicos (como por ejemplos los agonistas de los receptores dopaminérgicos D2) como haloperidol, o con los denominados agonistas atípicos (ligandos de los receptores dopaminérgicos D3 o D4) como clozapina u olanzapina. Estos tratamientos provocan como efectos secundarios las denominadas disquinesias tardías. Se trata en concreto de movimientos anormales, involuntarios, en los niveles facial, oral, lingual, masticatorio y de movimiento, difuso, oscilación rítmica del tronco, balanceo y estabilización.

- 35 Sin embargo, los tratamientos terapéuticos conocidos hasta la fecha no son satisfactorios.

Para satisfacer las necesidades de los pacientes, es necesario encontrar un nuevo medio para tratar estas disquinesias provocadas por un tratamiento químico que son muy incapacitantes para los pacientes.

También el problema a resolver por la invención es proporcionar un nuevo compuesto adaptado para tratar las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

- 40 Inesperadamente, el solicitante ha puesto de manifiesto que es posible usar derivados de tiazol de fórmula general (I) descritos a continuación para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

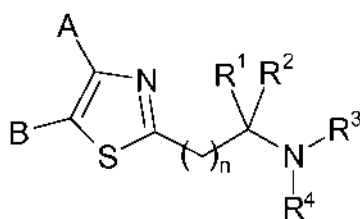
- 45 Aún más inesperadamente, el solicitante ha puesto de manifiesto que la asociación de los derivados de tiazol de fórmula general (I) descritos a continuación y de al menos un compuesto elegido entre los productos que actúan en el sistema dopaminérgico o los neurolepticos permite tratar o prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

Finalmente, el uso y la asociación según la invención tienen la ventaja de poder usarse en pacientes y animales que padecen trastornos del movimiento.

- 50 La asociación según la invención tiene la ventaja de evitar los efectos secundarios provocados por un tratamiento terapéutico a largo plazo.

Otras ventajas y características de la invención resultarán evidentes tras la lectura de la siguiente descripción y los ejemplos dados a modo de ejemplo puramente ilustrativos y no limitativos.

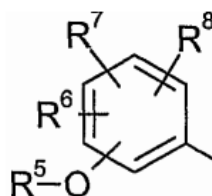
Un primer objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general (II)



(I)

en forma de mezcla racémica, enantiómero o cualquier asociación de estas formas, en la que:

A representa un radical (A1)



(A1)

5 en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, R⁶, R⁷, R⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

n es igual a 0;

R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo;

10 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

15 En el sentido de la presente invención, se entiende por radical alquilo o alcoxi, cuando no se dan más detalles, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por radical cicloalquilo, cuando no se dan más detalles, se entiende un radical cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

Preferiblemente, por alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se entiende en particular a los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo.

20 Por sal farmacéuticamente aceptable, se entiende en concreto en el sentido de la invención sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. También forman parte del campo de la presente invención, cuando se usan, las sales formadas a partir de bases tales como hidróxido de sodio o potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

25 Además, algunos de los compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en forma de enantiómeros. La presente invención incluye las dos formas enantioméricas y cualquiera de las combinaciones de estas formas, comprendidas las mezclas racémicas "R, S". En aras de la simplicidad, cuando no se indica ninguna configuración específica en las fórmulas estructurales, debe entenderse que se representan las dos formas enantioméricas y sus mezclas.

30 Preferiblemente, los compuestos según la invención serán tales que se trata de los siguientes compuestos:

- 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(terc-butil)fenol;
- 4-[2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-terc-butilfenol;

- 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol;

Preferiblemente, la invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico como por ejemplo disquinesia inducida o disquinesia tardía.

5 Preferiblemente, la invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias inducidas como por ejemplo las disquinesias inducidas por levodopa (L-Dopa), por la asociación de levodopa-benzerazida o la asociación de levodopa-carbodopa, por pergolida, quinpirol, carbergolina, benzotropina, trihexilfenidilo, ropinorol, pramipexol y otros derivados dopaminérgicos que sustituyen a la dopamina.

10 Preferiblemente, la invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias tardías como por ejemplo las disquinesias tardías después del tratamiento con derivados de fenotiazina, derivados de butirofenona, haloperidol, risperidona, derivados de tetrabenazina, clozapina, olanzapina, fluoxetina, bupirona.

El uso según la invención no se refiere al tratamiento de las disquinesias no provocadas por un tratamiento químico.

15 Por disquinesias no provocadas por un tratamiento químico, se entiende en el sentido de la invención los movimientos anormales patológicos que aparecen como un signo clínico de una enfermedad neurodegenerativa.

El uso según la invención no se refiere al tratamiento de movimientos anormales patológicos de la enfermedad de Huntington.

20 Por disquinesias provocadas por un tratamiento químico, se entiende en el sentido de la invención las disquinesias que se hacen patentes después de la administración de una sustancia química, que será la causa de esta disquinesia (efecto iatrogénico). En este caso, la disquinesia provocada por dicho tratamiento químico será una patología principal o un efecto secundario de este tratamiento químico. Debe observarse que la disquinesia provocada por el tratamiento químico puede ocurrir durante la administración del compuesto o después de la interrupción del tratamiento. Las disquinesias se pueden distinguir en medio de las dosis o al principio o al final de la dosis.

Un segundo objeto de la invención es una asociación de un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente con uno o más compuestos químicos, con o sin un efecto terapéutico, en particular con un compuesto que tiene un efecto psicotrópico.

30 Preferiblemente, la asociación según la invención es un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida anteriormente y al menos un compuesto elegido entre agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO, inhibidores de catecolamina O-metiltransferasa o neurolepticos.

Entre los agonistas dopaminérgicos, se pueden mencionar, entre otros, pergolida, bromocriptina o carbergolina, ropinirol o pramipexol.

35 Más preferiblemente, el compuesto según la invención de fórmula general (I) definida anteriormente o su sal se puede usar en asociación con metildopa o incluso con L-Dopa.

Aún más preferiblemente, la asociación según la invención es un compuesto de fórmula general (I) definida anteriormente o su sal y L-Dopa.

En particular, la invención se refiere a la asociación de 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(terc-butil)fenol o su sal y L-dopa.

40 En particular, la invención se refiere a la asociación de 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol o su sal y L-Dopa.

En particular, la invención se refiere a la asociación de 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol o su sal y L-Dopa.

45 La asociación según la invención es preferiblemente una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o escalonado en el tiempo para tratar o prevenir las disquinesias, en particular las disquinesias provocadas por un tratamiento químico, en particular las disquinesias inducidas o tardías.

Según una variante del uso o asociación según la invención, es posible usar o asociar a la invención un inhibidor de la descarboxilasa tal como benzerazida o carbidopa.

50 El compuesto de fórmula general (I) o su sal utilizado según la invención o la asociación según la invención puede estar en forma sólida, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos adecuados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa,

dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

El compuesto de fórmula general (I) o su sal utilizado según la invención o la asociación según la invención también puede presentarse en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos adecuados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas en proporciones variables, en agua.

La administración de un compuesto de fórmula general (I) o su sal utilizada según la invención o la asociación según la invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, por vía tópica, oral, parenteral, mediante inyección intramuscular o subcutánea. La dosis de administración prevista puede comprenderse entre 0,01 mg y 10 g, dependiendo del tipo de compuesto activo utilizado.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

La figura 1 representa el efecto del tratamiento con los compuestos según la invención en ratas que padecen disquinesia inducida.

La figura 2 representa el efecto del tratamiento con los compuestos según la invención en ratas que padecen disquinesia tardía.

Ejemplos

Los siguientes compuestos:

- Compuesto 1: clorhidrato o diclorhidrato de 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di (terc-butil)fenol;
- Compuesto 2: clorhidrato de 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol

fueron sometidos al ensayo de estudio de las disquinesias inducidas por L-DOPA en ratas y al ensayo de estudio de disquinesias tardías después del tratamiento crónico con un neuroléptico en ratas.

La síntesis de estos compuestos se describe en la solicitud WO 01/26656.

EJEMPLO 1: Estudio de disquinesias inducidas por L-DOPA.

Principio del ensayo *in vivo* (modelo experimental de ratas disquinéticas):

Se realiza un modelo animal en el que se induce disquinesia en animales tratados con L-Dopa (3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina). En primer lugar, con el fin de provocar una disminución en los niveles de dopamina endógena en el cuerpo estriado, las ratas se lesionan con 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Después de esta inyección de 6-OHDA, estos animales se vuelven sensibles a los efectos secundarios de la L-dopa. Para superar esta deficiencia de dopamina endógena, las ratas reciben un tratamiento a base de L-Dopa. Sin embargo, el tratamiento con L-Dopa provoca una disquinesia en las ratas debido a cantidades excesivas de L-Dopa exógena que llegan al cerebro y especialmente debido a la lesión de las neuronas dopaminérgicas que ya no regulan los niveles de dopamina endógena. La disquinesia así inducida se evalúa mediante un ensayo estadístico conductual.

Nota: para mejorar el tratamiento a base de L-Dopa, se administra en asociación con un inhibidor de la descarboxilasa tal como benserazida. De hecho, la L-Dopa apenas atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se puede descarboxilar a nivel periférico.

Medición de las disquinesias:

1/ Selección de ratas:

El estudio se realizó en ratas macho jóvenes. Las ratas se anestesiaron (cloral 400 mg/kg). Luego reciben 2 inyecciones estereotáxicas de 6 µg de 6-hidroxidopamina en el cuerpo estriado izquierdo utilizando una microjeringa Hamilton de 10 µl. Las ratas reciben in fine 12 µg de 6-OHDA disuelto en 4 µl de L-ascorbato al 0,02 %. Cuatro semanas después, la lesión de la sustancia negra se constituye en las ratas. Para cuantificar esta lesión, se utiliza una medida indirecta: rotaciones inducidas por apomorfina (ensayo de sustancias). Los animales reciben una inyección subcutánea de 0,5 mg/kg de apomorfina y las rotaciones derecha e izquierda de los animales se miden durante 30 minutos. Luego se determina una puntuación neta de asimetría rotacional. Esta puntuación se expresa como el número de vueltas completas en la jaula de ensayo/minuto en la dirección contralateral de la lesión.

Las ratas que presentan un promedio individual superior a 4 vueltas completas/minuto en la dirección contralateral de la lesión se seleccionan para realizar el ensayo *in vivo*. Esta puntuación neta de asimetría rotacional corresponde a los animales cuya sustancia negra está fuertemente dañada y que presentan al menos un 90 % de depleción de dopamina en el cuerpo estriado (Lee *et al.*, 1996, Lundblad *et al.*, 2002, Winkler *et al.*, 1996).

2/ Inducción de la disquinesia en ratas seleccionadas:

Seis semanas después de las lesiones de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), las ratas seleccionadas reciben una inyección intraperitoneal diaria de metiléster de L-Dopa en una dosis de 20 mg/kg y benserazida en una dosis de 15 mg/kg. Las inyecciones tienen lugar desde la semana 6 a la semana 9. A partir de la semana 10, las ratas reciben una dosis más concentrada: todos los días reciben una inyección intraperitoneal de metiléster de L-Dopa en una dosis de 25 mg/kg y benserazida en una dosis de 15 mg/kg. A partir de la semana 11, las ratas reciben dos inyecciones diarias de metiléster de L-Dopa en una dosis de 15 mg/kg y benserazida en una dosis de 15 mg/kg. Durante la semana 11, las ratas se evalúan 3 veces por semana en cuanto a las tasas de movimiento anormales e involuntarios a fin de determinar si las dosis administradas son suficientes para provocar disquinesia en estos animales. Las ratas se observan individualmente a partir 30 minutos y hasta 180 minutos después de la inyección de L-Dopa; se observan cada 30 minutos. Los movimientos que se observan en este momento se consideran movimientos disquinéticos cuando cumplen con los siguientes criterios:

- los movimientos son inducidos por L-Dopa;
- los movimientos afectan el lado del cuerpo en la dirección contralateral de la lesión;
- los movimientos son repetitivos, involuntarios y no atribuibles a un comportamiento normal.

Los movimientos anormales e involuntarios se clasifican en 4 subtipos:

- disquinesia locomotora: aumento de la locomoción en el lado contralateral a la lesión;
- distonía axial: desviación de la postura del cuello y de la parte superior del cuerpo;
- disquinesia oromandibular: movimientos de las mandíbulas estereotipados y protrusión de la lengua;
- disquinesia de las extremidades anteriores: sacudidas repetitivas y rítmicas de las extremidades anteriores acompañadas de una postura distónica y/o movimientos bruscos de agarre de las patas.

Para cada uno de estos subtipos, las ratas se califican en una escala de 0 a 4, sabiendo que:

- 0 = sin movimiento,
- 1 = movimientos ocasionales,
- 2 = movimientos frecuentes,
- 3 = movimientos continuos pero interrumpidos por una distracción sensorial,
- 4 = movimientos continuos, agudos, ininterrumpidos por una distracción sensorial.

Los compuestos de la invención se someten a ensayo para determinar su capacidad para modular los efectos de la L-Dopa. Para este fin, se seleccionan ratas que presentan una tasa suficiente de movimientos anormales e involuntarios (tasa superior a 2 para un movimiento observado y tasa total superior a 8 para los 4 movimientos observados) y continúan recibiendo de 2 a 4 inyecciones/semana de L-Dopa. Después de 12 a 14 semanas, el tratamiento oral con los compuestos según la invención a ensayar comienza y se evalúa la tasa de movimientos anormales e involuntarios.

Para cada animal que recibe un compuesto de ensayo, otro animal recibe el disolvente del compuesto de ensayo, generalmente agua.

Resultados:

La tasa de movimientos anormales e involuntarios se calcula estadísticamente para cada grupo de ratas. Los resultados se presentan en la figura 1 para los compuestos 1 y 2.

El compuesto 1 según la invención se administra por vía oral a una dosis de 30 mg/kg a ratas disquinéticas según el protocolo del ejemplo 1 descrito anteriormente. Los resultados presentados se obtuvieron con 9 animales analizados.

El compuesto 2 según la invención se administra por vía oral en la dosis de 10 y 30 mg/kg a ratas disquinéticas según el protocolo del ejemplo 1 descrito anteriormente. Los resultados presentados se obtuvieron con 9 animales analizados.

La puntuación obtenida permite evaluar la disquinesia de la rata. Cuanto mayor sea el valor numérico de la puntuación, más disquinético es el animal con un máximo de 16 puntos.

- compuesto 1: a una dosis de 30 mg/kg, la puntuación disminuye de 11,3 a 9,6 después de 180 minutos de

tratamiento. Con el tiempo, 120 minutos después de la administración de L-Dopa, las ratas tratadas con el compuesto 1 tienen una puntuación de 10 puntos, mientras que el control (agua) presenta una puntuación de 12 puntos;

- 5 - compuesto 2: a una dosis de 30 mg/kg, la puntuación disminuye de 13,8 a 9 puntos y a una dosis de 10 mg/kg, la puntuación disminuye de 13 a 10,6 puntos después de 180 minutos de tratamiento. Con el tiempo, 120 minutos después de la administración de L-Dopa, las ratas tratadas con el compuesto 2 (30 mg/kg) tienen una puntuación de 9,7 puntos, mientras que el control (agua) presenta una puntuación de 12,9.

10 Los resultados indican una eficacia dependiente de la dosis del tratamiento con los compuestos 1 y 2 en ratas que padecen disquinesia inducida. Esta eficacia es estadísticamente significativa. Los compuestos 1 y 2 tienen un efecto antidisquinético.

EJEMPLO 2: Estudio de las disquinesias tardías en la rata tratada crónicamente por un neuroléptico

Principio del ensayo *in vivo* (modelo experimental de ratas):

15 La disquinesia tardía es una complicación después de un tratamiento prolongado con, por ejemplo, neurolépticos. Se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios de la boca, la cara y la lengua. Un tratamiento crónico con neurolépticos puede conducir a disquinesia oromandibular, en particular puede conducir a movimientos de masticación y protrusión de la lengua en la rata. El principio del ensayo es cuantificar los movimientos anormales de los animales en una jaula de ensayo durante una ventana de tiempo determinada (5 minutos).

Inducción de la disquinesia orofacial en ratas:

20 Un neuroléptico, haloperidol (de Sigma®), se administra de forma crónica a ratas utilizando una bomba osmótica de marca Alzet®. Esta bomba osmótica (referencia 2ML4 Alzet®) se llena con una solución de haloperidol a 10 mg/ml. Esta bomba se implanta por vía subcutánea en ratas con un peso comprendido entre 150 g y 160 g. Después de la anestesia de las ratas con isoflurano, se realiza una pequeña incisión en la piel al nivel de la escápula para permitir insertar la bomba. Luego se sutura la incisión. La bomba permite la administración continua de haloperidol a ratas en una dosis de 2 mg/kg/día durante 28 días.

25 Medición de la disquinesia en ratas:

30 Entre 21 y 28 días después de la colocación de la bomba, se seleccionan al azar 12 ratas para el ensayo. 6 de ellas se tratan con agua (control) y las otras 6 ratas reciben los compuestos según la invención. Antes del tratamiento ($t = 0$) con los compuestos a ensayar, las ratas se colocan individualmente en jaulas de ensayo de plástico. Después de un tiempo de adaptación en la jaula de 2 minutos, el número de protrusiones de la lengua y los movimientos de masticación se cuentan durante 5 minutos. Luego, el tratamiento (compuestos 1 y 2 a ensayar) se administra por vía oral a una dosis de 2 ml/kg. Luego, se cuenta el número de protrusiones de la lengua y los movimientos de masticación durante 2 periodos de 5 minutos cada uno en $t = 1$ hora y en $t = 3$ horas después de la administración del compuesto según la invención.

Resultados:

35 La tasa de protrusión de la lengua y los movimientos de masticación se calcula estadísticamente para cada grupo de ratas. Los resultados se presentan en la figura 2 a y b para el compuesto 1 y en la figura 2 c y d para el compuesto 2.

40 Los compuestos 1 y 2 según la invención se administran por vía oral a una dosis de 10 y 30 mg/kg a ratas disquinéticas según el protocolo del ejemplo 2 descrito anteriormente. Los resultados presentados se obtuvieron con 8 animales analizados.

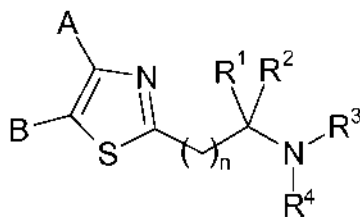
La puntuación obtenida permite evaluar la disquinesia de la rata. Cuanto mayor sea el valor numérico de la puntuación, más disquinético es el animal.

- compuesto 1: en la dosis de 10 mg/kg, la puntuación de los movimientos masticatorios disminuye de 30,3 a 21. En una dosis de 30 mg/kg, la puntuación de los movimientos masticatorios disminuye de 35,6 a 11,9.
- 45 - compuesto 2: en la dosis de 10 mg/kg, la tasa de protrusión de la lengua disminuyó significativamente después de 3 horas, de 11,4 a 5. En una dosis de 30 mg/kg, el número de movimientos de masticación y la tasa de protrusión de la lengua disminuyeron significativamente después de 3 horas, de 35,5 a 23,7 y de 15 a 6 respectivamente.

50 Los resultados indican una eficacia dependiente de la dosis del tratamiento con los compuestos 1 y 2 en ratas que padecen disquinesia tardía, disquinesia orofacial provocada por haloperidol. Los compuestos 1 y 2 tienen un efecto antidisquinético.

REIVINDICACIONES

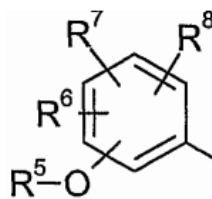
1. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en forma de mezcla racémica, enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que:

5 A representa un radical (A1)



(A1)

en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno, R⁶, R⁷, R⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

10 n representa 0;

R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o de una sal de fórmula general (I) definida anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

15 2. Uso según la reivindicación 1 **caracterizado por que** se utiliza un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida según una de las reivindicaciones precedentes para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico como por ejemplo la disquinesia inducida o la disquinesia tardía.

20 3. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 2 **caracterizado por que** se utiliza un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida según una de las reivindicaciones precedentes para preparar un medicamento destinado a tratar o a prevenir las disquinesias inducidas por levodopa (L-Dopa), por asociación de levodopa-benzerazida o asociación de levodopa-carbodopa, por pergolida, quinpirol, carbergolina, benzotropina, trihexilfenidilo, ropinorol, pramipexol y cualquier otro derivado dopaminérgico que sustituye a la dopamina.

25 4. Uso según las reivindicaciones 1, 2 y 3 **caracterizado por que** se utiliza un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos:

- 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(*terc*-butil)fenol;
- 4-[2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;

30 5. Asociación de un compuesto de fórmula general (I) o una sal de fórmula general (I) definida según la reivindicación 1 y al menos un compuesto seleccionado entre agonistas dopaminérgicos, inhibidores de MAO, inhibidores de catecolamina O-metiltransferasa o neurolépticos.

6. Asociación según la reivindicación 5 **caracterizada por que** asocia un compuesto de fórmula general (I) definida según la reivindicación 1 o su sal y L-Dopa.
7. Asociación según una de las reivindicaciones 5 o 6 **caracterizada por que** asocia 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(*terc*-butil)fenol o su sal y L-Dopa.
- 5 8. Asociación según una de las reivindicaciones 5 o 6 **caracterizada por que** asocia 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol o su sal y L-Dopa.
9. Asociación según una de las reivindicaciones 5 o 6 **caracterizada por que** asocia 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol o su sal y L-Dopa.
- 10 10. Asociación según una de las reivindicaciones 5 a 9 como preparación combinada para un uso simultáneo, separado o escalonado en el tiempo para tratar o prevenir las disquinesias provocadas por un tratamiento químico.

FIGURA 1:

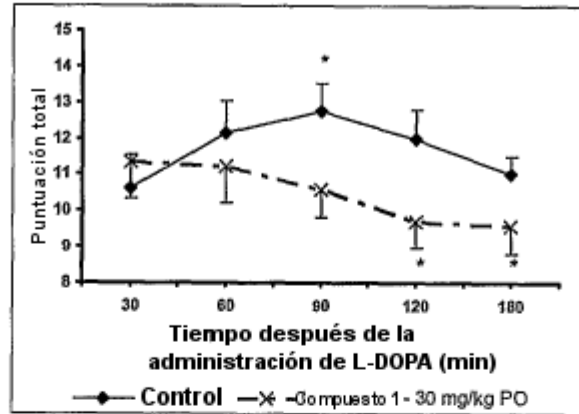


Figura 1a

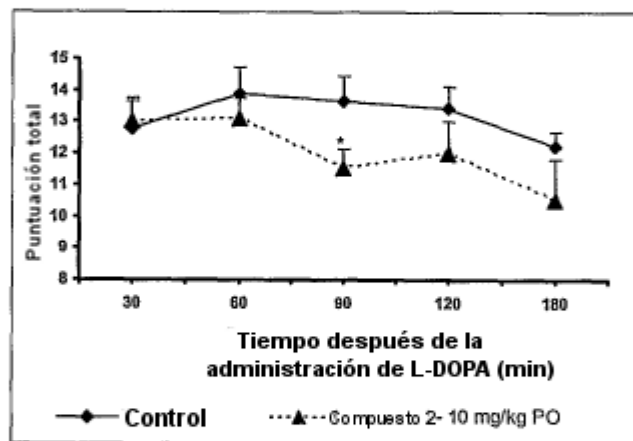


Figura 1b

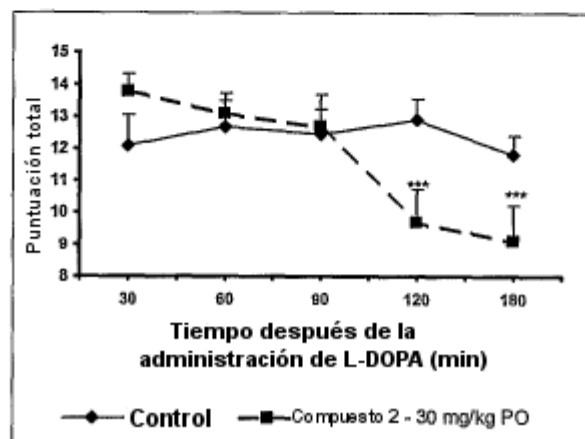


Figura 1c

FIGURA 2:

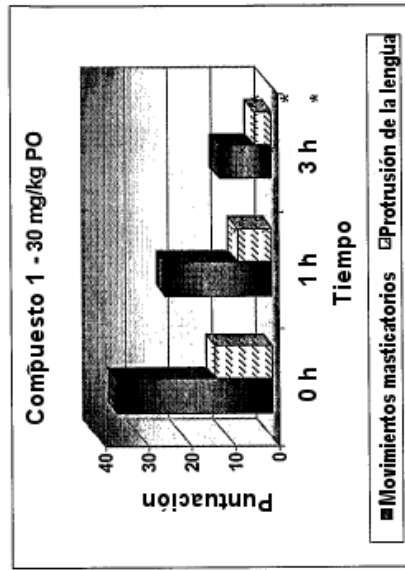
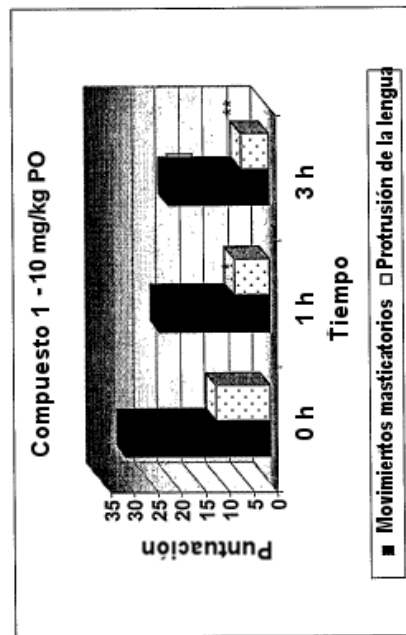


Figura: 2a

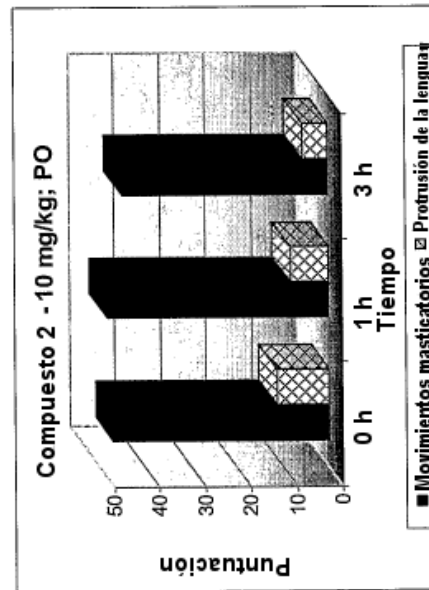


Figura: 2c

figura: 2b

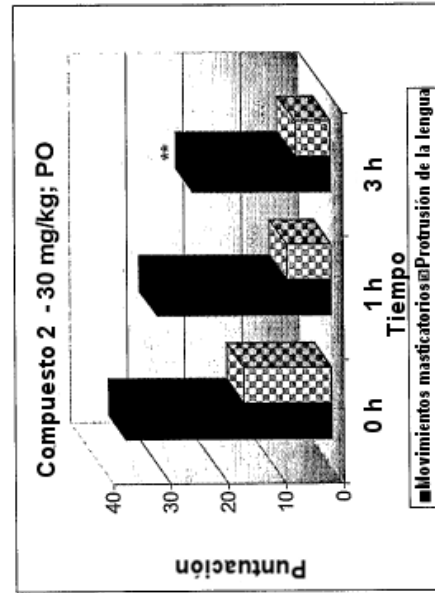


figura: 2d