(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 727 452**

(51) Int. CI.:

A61K 31/427 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2005 PCT/JP2005/016994**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2006 WO06028277**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2005 E 05783401 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 1786423**

(54) Título: **Composición farmacéutica para tratar ataxia, atrofia multisistémica o trastornos del equilibrio**

(30) Prioridad:

09.09.2004 JP 2004261977
29.09.2004 US 613717 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2019

(73) Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

YOSHIKAWA, TAKAYOSHI y
KATSUURA, GORO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Composición farmacéutica para tratar ataxia, atrofia multisistémica o trastornos del equilibrio

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa (o atrofia, degeneración) o atrofia multisistémica, o para su uso en mejorar la ataxia, o para su uso en mejorar el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

Técnica anterior

La ataxia espinocerebelosa (AEC) incluye enfermedades de neurodegeneración en las que el principal sitio de cambio patológico existe en el núcleo o vía neural del cerebelo, tronco encefálico o médula espinal. Como principal cambio físico de AEC, se muestra la ataxia cerebelosa o ataxia de la columna posterior. La AEC se clasifica en las enfermedades hereditarias, tales como la atrofia olivo-ponto-cerebelosa hereditaria, atrofia cerebelosa cortical hereditaria, enfermedad de Machado-Joseph, ataxia de Friedreich, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana hereditaria y similares, y enfermedades no hereditarias tales como atrofia olivo-ponto-cerebelosa, síndrome de Shy-Drager, degeneración estriato-nigral, atrofia cerebelosa cortical y similares, y se desconocen las causas críticas de estas enfermedades. Aunque las condiciones de las enfermedades y los progresos de la afecciones dependen del tipo de enfermedades, todas las enfermedades son progresivas. Los pacientes quedan finalmente obligados a guardar cama y frecuentemente conducen a pulmonitis, asfixia o muerte súbita. La AEC es una enfermedad incurable neural de causa desconocida y se han requerido investigaciones de las causas y el establecimiento de un método eficaz para el tratamiento.

Debido a la degeneración estriato-nigral, la atrofia olivo-ponto-cerebelosa y el síndrome de Shy-Drager tienen muchas características comunes en los signos anatomopatológicos, se pueden clasificar como atrofia multisistémica. Una definición para la clasificación entre ataxia espinocerebelosa y atrofia multisistémica es indefinida.

Se considera que la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es eficaz para tratar o mejorar la ataxia espinocerebelosa, y se usan los compuestos descritos en la Bibliografía de patente 1 y la Bibliografía no de patente 1 para una composición farmacéutica para tratar ataxia espinocerebelosa. En la Bibliografía de patentes 2 a 7 y la Bibliografía no de patente 2 se describe que los compuestos que tienen actividad de tipo TRH son eficaces para tratar ataxia espinocerebelosa y se han desarrollado derivados de TRH como fármaco para ataxia espinocerebelosa. Se ha deseado una composición farmacéutica más excelente para tratar y mejorar la ataxia espinocerebelosa.

La Bibliografía de patente 8 desvela compuestos que muestran efecto activante del sistema nervioso central y que son útiles para tratar diversos síntomas causados por la hipoactividad del sistema dopaminérgico, sistema de norepinefrina y sistema de acetilcolina. Se desvelan las estructuras químicas de los compuestos de la presente invención.

La Bibliografía de patente 9 desvela que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades de Parkinson, y la Bibliografía de patente 10 desvela que la biodisponibilidad (denominada en lo sucesivo BD) de los compuestos es 4 a 34 veces superior a la de TRH o derivados de TRH.

Nada del estado de la técnica desvela que los compuestos de la presente invención tengan efecto particular para tratar ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

Bibliografía de patente 1	JP 61-33197 A
Bibliografía de patente 2	JP 63-290876 A
Bibliografía de patente 3	JP3-236397 A
Bibliografía de patente 4	JP 6-56886 A
Bibliografía de patente 5	JP 9-157286 A
Bibliografía de patente 6	JP 59-155346 A
Bibliografía de patente 7	JP 60-190795 A
Bibliografía de patente 8	WO98/08867
Bibliografía de patente 9	WO02/17954
Bibliografía de patente 10	WO99/53941

Bibliografía no de patente 1 European Journal of Pharmacology, 1994, vol. 271, p. 357

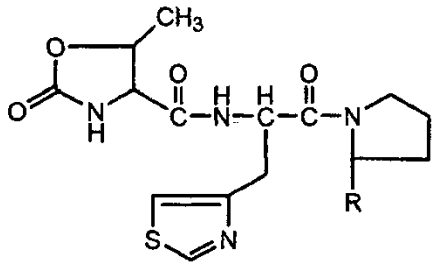
Bibliografía no de patente 2 "Asu no Shinyaku, Division of drug-efficacy, drugs for neurosystem and sensory organ-2, drugs for central nervous system (vol. 2), drugs for peripheral nervous system", Technomics, Inc, publicado el 22 de Julio de 2004, página 409

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como principio activo, para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa (atrofia o degeneración) o atrofia multisistémica, o para su uso en mejorar la ataxia, o para su uso en mejorar el trastorno del equilibrio causado por la ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

La presente invención proporciona:

(1) Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que R es metilo,

una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

(2) El compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa.

(3) El compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en la mejora de ataxia.

(4) El compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en la mejora del trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

(5) El compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en la mejora del trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa.

(6) El compuesto para su uso según el anterior (1), en el que la ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica es atrofia olivo-ponto-cerebelosa o degeneración estriato-nigral.

(7) El compuesto para su uso según uno cualquiera del anterior (1) a (6), en el que el compuesto de la fórmula (I) está en forma de un monohidrato o trihidrato.

(8) Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para tratar ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

(9) Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para tratar ataxia espinocerebelosa.

(10) Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para mejorar ataxia.

(11) Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para mejorar el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

(12) Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente (1), una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para mejorar el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa.

(13) El uso del anterior (8), en el que la ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica es atrofia olivo-ponto-cerebelosa o degeneración estriato-nigral.

(14) El uso de uno cualquiera de los anteriores (8) a (13), en el que el compuesto de la fórmula (I) está en forma de un monohidrato o trihidrato.

Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención tienen un efecto para mejorar la ataxia o el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica, y son útiles para una composición para tratar ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica, o para mejorar la ataxia o el trastorno del equilibrio.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un efecto del Compuesto (I-1) para mejorar la ataxia (trastorno del equilibrio) en el ratón rolling Nagoya.

La Figura 2 muestra un efecto del Compuesto (I-1) para mejorar la ataxia (trastorno del equilibrio) en rata dañada en el cerebelo inducido por Ara-C.

La Figura 3 muestra los efectos de los Compuestos de referencia (I-3) y (I-4) para mejorar la ataxia (trastorno del equilibrio) en el ratón rolling Nagoya.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

En la presente memoria descriptiva, el término "solvato" incluye hidrato, solvato con un disolvente orgánico y similares. El compuesto de la presente invención puede estar coordinado con un número arbitrario de moléculas de agua para dar su hidrato. Es preferible el monohidrato o trihidrato. Una suspensión de trihidrato en agua es fácil de manipular para la producción a gran escala ya que la velocidad de sedimentación de las partículas de trihidrato es baja. Por tanto, es particularmente preferible el trihidrato.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de cada compuesto. Se ejemplifican sales con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o similares, sales con metales alcalinotérreos tales como magnesio, calcio y similares, sales con amonio, sales con una base orgánica, sales con un aminoácido, sales con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o similares, y sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o similares. Estas sales se pueden formar por modos usuales.

Los compuestos de la presente invención no se limitan a un isómero específico e incluyen todos los isómeros y racematos formables.

Los compuestos de la presente invención se pueden producir por métodos conocidos descritos en la Bibliografía de patente 8, Bibliografía de patente 9 y similares. Así, los compuestos obtenidos se pueden cambiar a una sal o solvato tal como su hidrato por modos usuales.

Los compuestos de la presente invención tienen un sorprendente efecto para mejorar la ataxia (especialmente, la ataxia motora causada por trastorno de la coordinación y trastorno del equilibrio) como se menciona más adelante en Ejemplo experimental. Debido a que los compuestos de la presente invención tienen penetración mejorada en el cerebro en vez de TRH u otros derivados de TRH, una pequeña cantidad de los compuestos puede mostrar cierta eficacia del fármaco. Además, aunque TRH y otros derivados de TRH son fácilmente metabolizados en el cerebro, los compuestos de la presente invención tienen excelente estabilidad intracerebral. Por tanto, se espera que los compuestos de la presente invención muestren eficacia de fármaco continua. Como resultado, se planifica fácilmente un programa de dosificación, y se puede disminuir la dosis y frecuencia de dosificación. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser un fármaco preferible en vista de la CDV del paciente.

Estas características mencionadas anteriormente dependen de los compuestos de la presente invención por sí mismos. La Bibliografía de patente 8 desvela compuestos similares a los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, sin embargo, muestran mayor efecto para mejorar la ataxia en comparación con los compuestos en la Bibliografía de patente 8.

Los compuestos de la presente invención tienen actividades para tratar o mejorar todas las enfermedades y síntomas que son clasificables en ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica. Los ejemplos de las enfermedades son atrofia olivo-ponto-cerebelosa hereditaria, atrofia cortical cerebelosa hereditaria, ataxia de Friedreich, enfermedades de Machado-Joseph, síndrome de Ramsay Hunt, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana hereditaria, paraplejia espástica hereditaria, atrofia olivo-ponto-cerebelosa, síndrome de Shy-Drager, atrofia

cerebelosa cortical, degeneración estriato-nigral, síndrome de Marinesco-Sjögren, atrofia cerebelosa cortical alcohólica, atrofia cerebelosa paraneoplásica asociada a tumor maligno, atrofia cerebelosa tóxica causada por sustancias tóxicas, atrofia cerebelosa asociada a trastorno endocrino y similares. Los ejemplos de los síntomas son ataxia tal como ataxia motora, ataxia del tronco, ataxia de las extremidades y similares, trastorno autónomo tal como hipotensión ortostática, disuria, hipohidrosis, apnea del sueño, síncope ortostático y similares, rigidez de la extremidad inferior, nistagmo ocular, trastorno del nervio oculomotor, disfunción de la vía piramidal, síntoma extrapiramidal (disfunción del ajuste postural, rigidez muscular, acinesia, temblor), disfagia, atrofia lingual, síntoma de funículo posterior, atrofia muscular, debilidad muscular, hiperreflexia profunda, trastorno sensorial, escoliosis, cifoescoliosis, pie deforme, anartria, demencia, estado maníaco, disminución de la motivación para la rehabilitación y similares.

Los compuestos de la presente invención son notablemente eficaces para la mejora de la ataxia y el trastorno del equilibrio.

El término "ataxia" incluye ataxia espinal, ataxia laberíntica, ataxia cerebral y ataxia cerebelosa. Los compuestos de la presente invención son notablemente eficaces para la ataxia cerebelosa (por ejemplo, ataxia motora causada por trastorno de la coordinación y trastorno del equilibrio).

Se puede administrar un compuesto de la presente invención a un ser humano para tratar o mejorar las enfermedades y síntomas anteriormente mencionados por administración por forma de administración oral tal como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, disoluciones y similares, o forma de administración parenteral tal como inyecciones, supositorios, agentes endérmicos, vapores y similares. Se puede preparar una composición farmacéutica mezclando una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención con diversos aditivos adecuados para la forma de administración, tales como excipientes, aglutinantes, agentes humidificantes, disgregantes, lubricantes y similares, si se necesitan. Cuando la composición es una inyección, se pueden esterilizar un compuesto junto con un vehículo adecuado para dar una composición farmacéutica. Es preferible la administración por vía oral por píldoras, cápsulas, comprimidos bucales, comprimidos de gelatina, disoluciones y similares.

Aunque la dosificación de un compuesto de la presente invención se debe determinar en vista del grado de las enfermedades, la vía de administración, edad del paciente y peso corporal etc., una dosificación oral usual para un adulto es 0,01 a 100 mg/día y es preferible 0,1 a 40 mg/día, y es más preferible 0,5 a 20 mg/día. Para administración parenteral, aunque la dosificación depende altamente de las vías de administración, una dosificación usual es 0,001 a 10 mg/día, es preferible 0,01 a 4 mg/día, y es más preferible 0,05 a 2 mg/día.

La presente invención se explica adicionalmente por los siguientes ejemplos y experimentos, que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Las abreviaturas mencionadas a continuaciones se usan en los ejemplos.

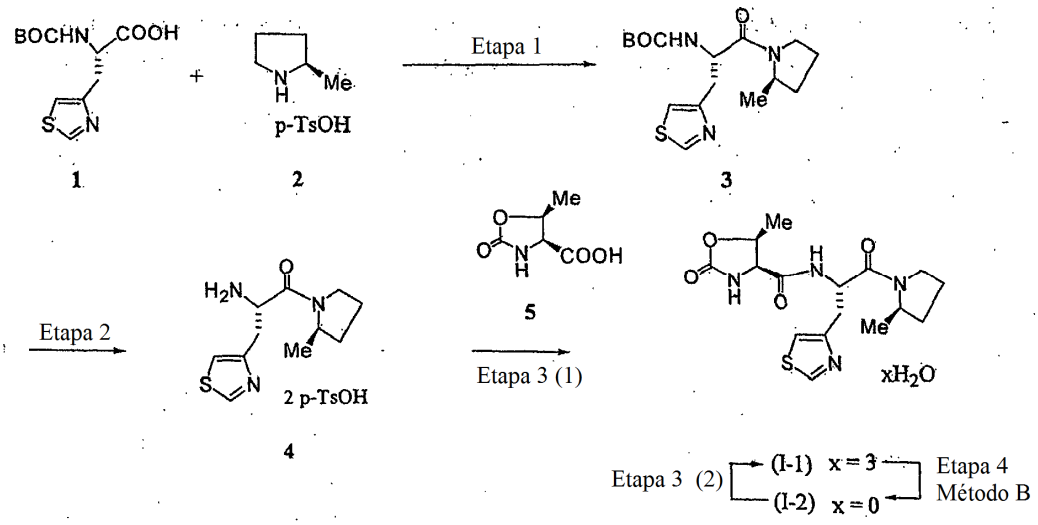
BOC: t-butoxicarbonilo

p-Ts: p-toluenosulfonilo

Me: metilo

Ejemplo

Ejemplo 1



Etapa 1

1-N-[N-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-4-il)-L-alanil]-(2R)-2-metilpirrolidina (3)

Se añadieron N,N-diciclohexilcarbodiimida (10,83 g, 52,5 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (2,03 g, 15 mmoles) y trietilamina (7,7 ml, 55,2 mmoles) a una disolución (130 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-(tiazol-4-il)-L-alanina (1) (13,62 g, 50 mmoles) obtenida por el método descrito en la bibliografía (J. Am. Chem. Soc. 73, 2935 (1951) y Chem. Pharm. Bull. 38, 103 (1950)) y ácido p-toluenosulfónico de 2(R)-2-metilpirrolidina (2) (12,79 g, 50 mmoles) obtenido por el método descrito en la bibliografía (Helv. Chim. Acta, 34, 2202 (1951)) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de separar por filtración los precipitados, el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la disolución se lavó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, sucesivamente. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida dando un compuesto del título (3) (16,45 g, 100 %) como aceite.

RMN ($CDCl_3$): δ_H 8,76 y 8,75 (1 H, cada d, J=2,1Hz, Tia-H-2), 7,08 (1 H, d, J=2,1Hz, tia-H-5), 5,45 (1 H, m, NH), 3,45-3,64 (1 H, m, Ala-CαH), 4,14 y 3,81 (1 H, cada m, Pir-CαH), 3,51 (1H, m, pir-NCH_2), 3,1-3,4 (3 H, m, Pir-CH_2 y Ala-CH_2); 1,39 (9H, s, BOC), 1,3-2,0 (4 H, m, pir-CH_2), 1,06 (3 H, d, J=6Hz, Pir-Me)

Etapa 2

Di-p-toluenosulfonato de 1-N-[3-(tiazol-4-il)-L-alanil]-(2R)-2-metilpirrolidina (4)

Se disolvieron el Compuesto (3) (33,77 g, 99,48 mmoles) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (37,85 g, 199 mmoles) en acetato de etilo (101 ml) y la disolución se enfrió con hielo. A la mezcla se añadieron 4 mol/l de disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (125 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas 45 minutos. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió metanol al residuo. La mezcla se concentró. Se añadió metanol-tolueno (1:1) al residuo y se concentró a presión reducida dando un residuo cristalino. El residuo se lavó con acetona y se filtró dando compuesto (4) como cristales (36 g, 62 %). Después de concentrar las aguas madres a presión reducida, se añadieron metanol y tolueno al residuo y se concentró. Se lavó con acetona el residuo cristalino obtenido dando el Compuesto (4) (10,67 g, 18,4 %).

p.f. 188-189 ºC

$[\alpha]_D^{24}$ +2,2 (c, 1,0, MeOH)

IR(KBr) cm^{-1}: 3431, 3125, 3080, 2963, 1667, 1598, 1537, 1497, 1451, 1364, 1229, 1198, 1170, 1123, 1035, 1011.

RMN (CD_3OD): δ_H 9,04 y 9,03 (1 H, cada d, J=2,1Hz, Tia-H-2), 7,70 (2 H, m, H aromático), 7,46 (1 H, d, J=2,1Hz, tia-H-5), 7,23 (2 H, m, H aromático), 4,49 y 4,46 (1 H, cada d, J=6,9Hz, Ala-CαH), 4,14 y 3,75 (1 H, cada m, Pir-CαH), 3,51 (1 H, m, pir-NCH_2), 3,2-3,4 (3H, m, Pir-CH_2 y Ala-CH_2), 2,36 (3 H, s, Me aromático), 1,3-2,0 (4 H, m, pir-CH_2), 1,19 y 1,07 (3 H, cada d, J=6,3Hz, Pir-Me)

Anal. calc. para $C_{11}H_{17}N_3OS\ 2C_7H_8O_3S$

Calculado: C, 51,44 %; H, 5,70 %; N, 7,20 %; S, 16,48 %.

Hallado: C, 51,36 %; H, 5,69 %; N, 7,23 %; S, 16,31 %.

Etapa 3

Trihidrato de 1-[N-[(4S,5S)-(5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)carbonil]-3-(tiazol-4-il)-L-alanil-(2R)-2-metilpirrolidina (I-1)

Etapa 3 (1)

Método A

Se disolvieron el ácido (4S, 5S)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-ilcarboxílico (5) (1,368 g, 9,43 mmoles) obtenido por el método descrito en la bibliografía (J. Chem. Soc. 1950, 62; Tetrahedron 48; 2507 (1992) y Angew. Chem. 101, 1392 (1989)), el Compuesto (4) (5 g, 8,56 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (217 mg, 1,89 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió tetrahidrofurano (65 ml). Después de enfriar la mezcla con hielo en un baño frío, se añadieron trietilamina (2,63 ml, 18,86 mmoles) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (2,04 g, 9,89 mmoles) con agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se separaron por filtración los precipitados y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) al residuo así obtenido (9,95 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de separar por filtración la sustancia insoluble, el filtrado se concentró hasta que se redujo a aproximadamente la mitad de volumen a presión reducida. Se separó por filtración la pequeña cantidad de sustancia insoluble y el filtrado se concentró hasta que se redujo a aproximadamente 20 g a presión reducida. Después de dejar reposar la mezcla en un refrigerador durante 3 días, se recogieron por filtración los cristales precipitados (2,98 g) y se lavaron con agua fría. El filtrado se extrajo dos veces con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (5 ml) al residuo de aceite (1,05 g) y la mezcla se agitó dando cristales (136 mg). Se combinaron los cristales obtenidos y se disolvieron en agua purificada (45 ml) con calentamiento. Después de dejar enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, se separó por filtración la sustancia insoluble precipitada. El filtrado se concentró a presión reducida y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió con hielo, y los cristales se recogieron por filtración dando el Compuesto (I-1, 2,89 g, 80,3 %).

p.f. 194-196 ºC

$[\alpha]_D^{22}$-2,0 ± 0,4° (c, 1,008, H_2O), $[\alpha]_{365}$+33,1 ± 0,7° (c, 1,008, H_2O)

IR(Nujor) cm^{-1}: 3517, 3342, 3276, 3130, 3092, 3060, 1754, 1682, 1610, 1551, 1465, 1442, 1379, 1235, 1089.

RMN (CD_3OD): δ_H 8,97 y 8,96 (1 H total, d, J=2,1Hz, Tia-H-2), 7,34 y 7,33 (1 H total, d, J=2,1Hz, Tia-H-5), 5,18 y 5,04 (1 H total, cada t, J=7,5Hz, Ala-CαH), 4,92 (1 H, dq, J=6,6 y 8,7Hz, Oxa-H-5), 4,36 y 4,35 (1 H total, d, J=8,7Hz, Oxa-H-4), 4,07 y 3,92 (1 H total, cada m, Pir-Cα-H), 3,78 (1 H, m, Pir-NCH_2), 3,42 (1 H, m, Pir-NCH_2), 3,22 (2 H, m, Ala-CH_2), 1,5-2,0 (4 H, m, Pir-CH_2), 1,28 y 1,22 (3 H total, cada d, J=6,6Hz, Oxa-5-Me), 1,21 y 1,02 (3 H total, cada d, J=6,6Hz, Pir-2-Me)

Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_4O_4S$ $3H_2O$

Calculado: C, 45,00 %; H, 6,71 %; N, 13,33 %; S, 7,63 %.

Hallado: C, 45,49 %; H, 6,60 %; N, 13,58 %, S, 7,88 %.

Etapa 3 (2)

Método B

Después de disolver el Compuesto (I-2) (410 g, 1,119 mmoles) en agua purificada (6,3 l) con calentamiento, la disolución se concentró hasta que el peso total de la mezcla se redujo hasta 1370 g a presión reducida. Se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche la disolución concentrada. La disolución se enfrió con hielo durante 1 hora y se guardó dando los cristales precipitados. Se lavaron los cristales obtenidos con agua fría dando el Compuesto (I-1) (448 g, 95,2 %) como cristales incoloros. Se mezclaron las aguas madres con agua purificada (300 ml) con calentamiento y la disolución se concentró hasta 55 g a presión reducida. Después de dejar reposar la disolución concentrada a temperatura ambiente durante la noche, la disolución se filtró dando los cristales precipitados (I-1, 16,3 g, 3,5 %, cantidad total 464,3 g, 98,7 %).

p.f. 194-196 ºC

$[\alpha]_D^{22}$-0,9 ± 0,4° (c, 1,007, H_2O), $[\alpha]_{365}$ + 35,4 ± 0,8 ° (c, 1,007, H_2O)

IR(Nujor) cm^{-1}: 3511, 3348, 3276, 3130, 3093, 3060, 1755, 1739, 1682, 1611, 1551, 1465, 1442, 1379, 1235, 1089.

Anal. calc. para: $C_{16}H_{22}N_4O_4S$ $3H_2O$

Calculado: C, 45,00 %; H, 6,71 %; N, 13,33 %; S, 7,63 %.

Hallado: C, 45,56 %; H, 6,66 %; N, 13,43 %, S, 7,69 %.

Etapa 4

1-[N-[(4S,5S)-(5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)carbonil]-3-(tiazol-4-il)-L-alanil-(2R)-2-metilpirrolidina (I-2)

Método A

Después de machacar en un mortero el monohidrato de 1-[N-[(4S,5S)-(5-metil-2-oxo-oxazolidin-4-il)carbonil]-3-(tiazol-4-il)-L-alanil-(2R)-2-metilpirrolidina (4,77 g) obtenido por el método descrito en la Bibliografía de patente 8, se secó a presión reducida (66,5 Pa) a 100 ºC durante 15 horas dando 4,54 g del Compuesto (I-2).

p.f. 194,5-196,5 ºC

$[\alpha]_D^{25}$-2,1 ± 0,4° (c, 1,004, H_2O), $[\alpha]_{365}$+36,8 ± 0,8° (c, 1,004, H_2O)

Medición de agua (método de Karl Fischer): 0,27 %

IR(Nujor) cm^{-1}:3276, 3180, 3104, 1766, 1654, 1626, 1548, 1517, 1457, 1380, 1235, 1102, 979.

RMN (CD_3OD):δ_H 8,97 y 8,96 (1 H total, d, J 2,1 Hz, Tia-H-2), 7,34 y 7,33 (1 H total, d, J 2,1 Hz, Tia-H-5), 5,19 y 5,04 (1 H total, cada t, J 7,5 Hz, Ala-CαH), 4,92 (1 H, dq, J 6,6 y 8,7 Hz, Oxa-H-5), 4,36 y 4,35 (1 H total, d, J 8,7 Hz, Oxa-H-4), 4,07 y 3,92 (1 H total, cada m, Pir-Cα-H), 3,78 (1 H, m, Pir-NCH_2), 3,42 (1 H, m, Pir-NCH_2), 3,22 (2 H, m, Ala-CH_2), 1,5-2,0 (4 H, m, Pir-CH_2), 1,28 y 1,22 (3 H total, cada d, J 6,6 Hz, Oxa-5-Me), 1,21 y 1,02 (3 H total, cada d, J 6,6 Hz, Pir-2-Me).

Anal. calc. para: $C_{16}H_{22}N_4O_4S$

Calculado: C, 52,44 %; H, 6,05 %; N, 15,29 %; S, 8,75 %.

Hallado: C, 52,24 %; H, 5,98 %; N, 15,27 %, S, 8,57 %.

Método B

Después de machacar en un mortero el Compuesto (I-1) (17,89 g, 47,3 mmoles), se secó a presión reducida (66,5 Pa) a 100 ºC durante 14 horas dando el Compuesto (I-2, 17,31 g).

p.f. 193-194 ºC

$[\alpha]_D^{25}$-1,9 ± 0,4 ° (c, 1,002, H_2O), $[\alpha]_{365}$+37,2 ± 0,8 ° (c, 1,002, H_2O)

Medición de agua (método de Karl Fischer): 0,22 %

IR(Nujor) cm^{-1}: 3273, 3180, 3111, 1765, 1685, 1653, 1626, 1549, 1516, 1456, 1346, 1331, 1277, 1240, 1097, 980.

Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_4O_4S$

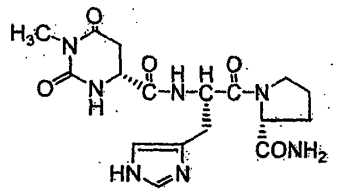
Calculado: C, 52,44 %; H, 6,05 %; N, 15,29 %; S, 8,75 %.

Hallado: C, 52,19 %; H, 5,98 %; N, 15,42 %, S, 8,74 %.

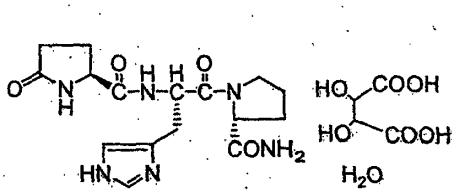
Experimento 1. Efecto de mejora de la ataxia en el ratón rolling Nagoya

Se conoce el ratón rolling Nagoya, un ratón con ataxia hereditaria, como un ratón modelo para ataxia espinocerebelosa y se ha informado en muchos artículos (E. Kurihara, N. Fukuda, S. Narumi, T. Matsuo, S. Saji y Y. Nagawa, Jpn. Pharmacol., Ther., 13; 49-56 (1985), Y. Mano, K. Matsui, E. Toyoshima y K. Ando, Acta. Neurol. Scand., 73, 352-358 (1986), K. Kinoshita, T. Fujitsuka, M. Yamamura y Y. Matsuoka, Eur. J. Pharmacol., 274, 65-72 (1995), K. Kinoshita, T. Fukushima, Y, Kodama, J. Sugihara, M. Yamamura y Y. Matsuoka, Biol. Pharm. Bull., 20, 36-39 (1997)).

Se investigó el efecto del Compuesto (I-1) para ataxia del ratón rolling Nagoya. Se usaron los siguientes compuestos en la Bibliografía de patente 1 y Bibliografía no de patente 1 como Compuestos 1 y 2 de control.



Compuesto 1 de control



Compuesto 2 de control

Se evaluó un efecto sobre la mejora de la ataxia con un índice de caídas por un método de campo abierto. Se dejaron los ratones en el centro de un campo abierto (campo abierto circular, 75 cm de diámetro, 25 divisiones). Se contaron el número de divisiones pasadas y el números de caídas durante 5 minutos, y se calculó un índice de caídas (números de caídas / número de divisiones pasadas).

Se disolvió cada uno de los compuestos en solución salina fisiológica el día del experimento. Cada compuesto se administró por vía oral a ratones usando una sonda para administración por vía oral a la siguiente dosis: Compuesto (I-1): 1 mg/kg y 3 mg/kg, Compuesto 1 de control: 30 mg/kg y 100 mg/kg, Compuesto 2 de control: 100 mg/kg y 300 mg/kg. Se administró la solución salina fisiológica sola a ratones como grupo de control. El volumen para la administración por vía oral fue 0,2 ml por 20 g de peso corporal de un ratón.

Se evaluó el efecto sobre la mejora de la ataxia para cada ratón 1 hora después de la administración por el método de campo abierto. Los números de muestras fueron 5 o más en cada grupo.

Los resultados se muestran en la Figura 1 (*: $p<0,05$, **: $p<0,01$). El Compuesto (I-1) muestra efecto superior sobre la mejora de la ataxia a 3 mg/kg para los compuestos de control. El Compuesto 1 de control muestra efecto superior de mejora de la ataxia con respecto a aquél en un grupo de control solo a 100 mg/kg de dosis. El Compuesto 2 de control no muestra efecto de mejora, incluso a 300 mg/kg de dosis.

Los resultados anteriormente mencionados muestran que el Compuesto (I-1) tiene un excelente efecto de 30 veces o más de mejora de la ataxia que el Compuesto 1 de control y 100 veces o más que el Compuesto 2 de control.

Aunque los compuestos de la presente invención tienen mayor BD que los compuestos de control como se describe en la Bibliografía de patente 10, estos muestran un efecto de mejora de la ataxia mucho mayor que los compuestos de control. No se considera que dicho excelente efecto dependa de solo BD, y los compuestos de la presente invención tienen el efecto superior de mejora de la ataxia.

Experimento 2. Efecto de mejora de la ataxia en rata lesionada en el cerebelo por administración de Ara-C

Se administró por vía subcutánea Ara-C (60 mg/kg, Nippon Shinyaku) a ratas Sprague-Dawley (CLEA Japan, Inc) de 2 días y 3 días, y se investigaron los efectos de mejora de la ataxia con el Compuesto (I-1), Compuesto 1 de control y Compuesto 2 de control a las 4 semanas de edad.

Se evaluó el efecto de mejora de la ataxia con un índice caídas por un método de campo abierto. Se dejaron las ratas en el centro de un campo abierto (campo abierto circular, 75 cm de diámetro, 25 divisiones), se contaron el número de divisiones pasadas y el números de caídas durante 3 minutos, y se calculó un índice de caídas (números de caídas / número de divisiones pasadas).

Se disolvió cada uno de los compuestos en solución salina fisiológica el día del experimento. Cada compuesto se administró por vía oral a ratas usando una sonda para administración por vía oral a la siguiente dosis: Compuesto (I-1): 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg y 3 mg/kg, Compuesto 1 de control: 30 mg/kg y 100 mg/kg, Compuesto 2 de control: 100 mg/kg y 300 mg/kg. Se administró la solución salina fisiológica sola a ratas como grupo de control. Los compuestos se administraron repetidamente por vía oral una vez al día durante siete días y se investigó el efecto 24 horas después de la administración final. El volumen para administración por vía oral fue 0,1 ml por 100 g de peso corporal de una rata. Los números de muestras fueron 5 o más en cada grupo.

Los resultados se muestran en la Figura 2 (**: $p<0,01$). El Compuesto (I-1) muestra efecto superior sobre la mejora de la ataxia con respecto a los compuestos de control a 0,3 mg/kg o más. El Compuesto 1 de control muestra efecto superior sobre la mejora de la ataxia en comparación con un grupo de control solo a 100 mg/kg de dosis. El Compuesto 2 de control no muestra el efecto de mejora incluso a 300 mg/kg de dosis.

Como se muestra en los resultados anteriormente mencionados, el Compuesto 1 de control tiene el mismo nivel de eficacia que 1/300 de dosis del Compuesto (I-1) y el Compuesto 2 de control tiene el mismo nivel de eficacia que 1/1000 o menos de dosis del Compuesto (I-1). Por tanto, los resultados muestran que el Compuesto (I-1) tiene excelente efecto de mejora de la ataxia.

Similar al Experimento 1, los resultados muestran que el sorprendente efecto de mejora de la ataxia de los compuestos de la presente invención puede no depender solo de BD.

Experimento 3. Efecto de mejora de la ataxia en el ratón rolling Nagoya

Se investigaron los efectos de los compuestos descritos en Bibliografía de patente 8 (I-3: R=CN, I-4: R=$CONH_2$; compuestos de referencia) y el Compuesto 2 de control sobre la ataxia en el ratón rolling Nagoya.

Se evaluó el efecto sobre la mejora de la ataxia con un índice de caídas por un método de campo abierto. Se dejaron los ratones en el centro de un campo abierto (campo abierto cuadrado, 100 cm x 100 cm, dividido en 25 cuadrados de 20 cm x 20 cm), se contaron el número de cuadrados pasados y el números de caídas durante 10 minutos, y se calculó un índice de caídas (números de caídas / número de cuadrados pasados).

Se disolvió cada uno de los compuestos en solución salina fisiológica el día del experimento. Cada compuesto se administró por vía oral a ratones usando una sonda para administración por vía oral a la siguiente dosis: Compuestos de referencia (I-3) y (I-4): 10 mg/kg, Compuesto 2 de control: 100 mg/kg. El volumen para la administración por vía oral fue 0,2 ml por 20 g de peso corporal de un ratón.

Se administró por vía oral cada uno de los compuestos de prueba justo después de calcular un índice de caídas de cada ratón en el campo abierto. Se calculó un índice de caídas nuevamente 1 hora después de la administración y se evaluó el efecto de mejora de la ataxia. Los números de muestras fueron 5 o más en cada grupo.

Los resultados se muestran en la Figura 3 (*: $p<0,05$, **: $p<0,01$). Los Compuestos de referencia (I-3) y (I-4) muestran un excelente efecto de mejora de la ataxia por administración por vía oral y el Compuesto 2 de control muestra un débil efecto de mejora.

Estos resultados muestran que los Compuestos de referencia (I-3) y (I-4) tienen un sorprendente efecto de mejora de la ataxia.

Ejemplo 1 de formulación

Se preparan gránulos usando los siguientes ingredientes.

Compuesto (I)	10 mg
Lactosa	700 mg
Almidón de maíz	274 mg
HPC-L	16 mg
	1000 mg

Se hacen pasar el Compuesto (I) y la lactosa a través de un tamiz de 60 de malla. Se hace pasar el almidón de maíz a través de un tamiz de 120 de malla. Se mezclan por una mezcladora de tipo V. Se añade una disolución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja mucosidad) a la mezcla y la mezcla resultante se amasa, se granula (por la extrusión con tamaño de poro 0,5 a 1 mm de malla) y se seca. Los gránulos secados así obtenidos se tamizan por un tamiz vibratorio (12/60 de malla) dando los gránulos.

Ejemplo 2 de formulación

Se preparan polvos para llenar cápsulas usando los siguientes ingredientes.

Compuesto (I)	10 mg
Lactosa	90 mg
Almidón de maíz	42 mg
HPC-L	3 mg
	150 mg

Se hacen pasar el Compuesto (I) y la lactosa a través de un tamiz de 60 de malla. Se hace pasar el almidón de maíz a través de un tamiz de 120 de malla. Después de mezclarse, se añade una disolución acuosa de HPC-L a la mezcla y la mezcla resultante se amasa, se granula y se seca. Se regula el tamaño de los gránulos secados así obtenidos, 150 mg de ellos llenan una cápsula Nº 4 de gelatina dura.

Ejemplo 3 de formulación

Se preparan comprimidos usando los siguientes ingredientes.

Compuesto (I)	10 mg
Lactosa	90 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
CMC-Na	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	150 mg

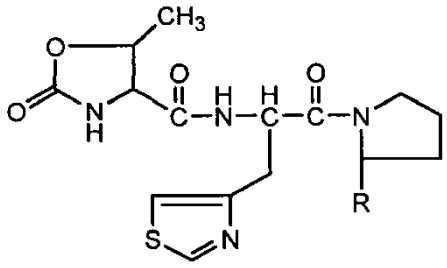
Se hacen pasar el Compuesto (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) a través de un tamiz de 60 de malla y luego se mezclan. La mezcla resultante se mezcla con estearato de magnesio para obtener polvos mixtos para una formulación de comprimido. Los polvos mixtos se comprimen dando comprimidos de 150 mg.

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención pueden ser un medicamento útil para tratar ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica, o para mejorar ataxia o trastorno del equilibrio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que R es metilo,

una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de ataxia espinocerebelosa.

3. El compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en la mejora de ataxia.

4. El compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para su uso en la mejora del trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicho el trastorno del equilibrio se causa por ataxia espinocerebelosa.

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica es atrofia olivo-ponto-cerebelosa o degeneración estriato-nigral.

7. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de la fórmula (I) está en forma de un monohidrato o trihidrato.

8. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para tratar ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que dicho medicamento es para tratar ataxia espinocerebelosa.

10. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para mejorar ataxia.

11. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato, para la preparación de un medicamento para mejorar el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica.

12. El uso de la reivindicación 11, en el que dicho medicamento es para mejorar el trastorno del equilibrio causado por ataxia espinocerebelosa.

13. El uso de la reivindicación 8, en el que la ataxia espinocerebelosa o atrofia multisistémica es atrofia olivo-ponto-cerebelosa o degeneración estriato-nigral.

14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que el compuesto de la fórmula (I) está en forma de un monohidrato o trihidrato.

Figura 1

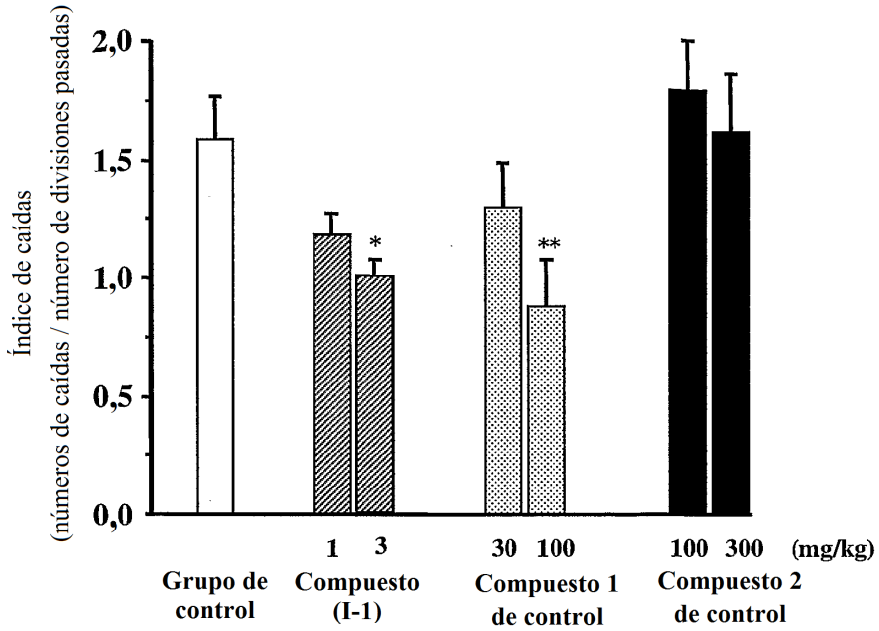


Figura 2

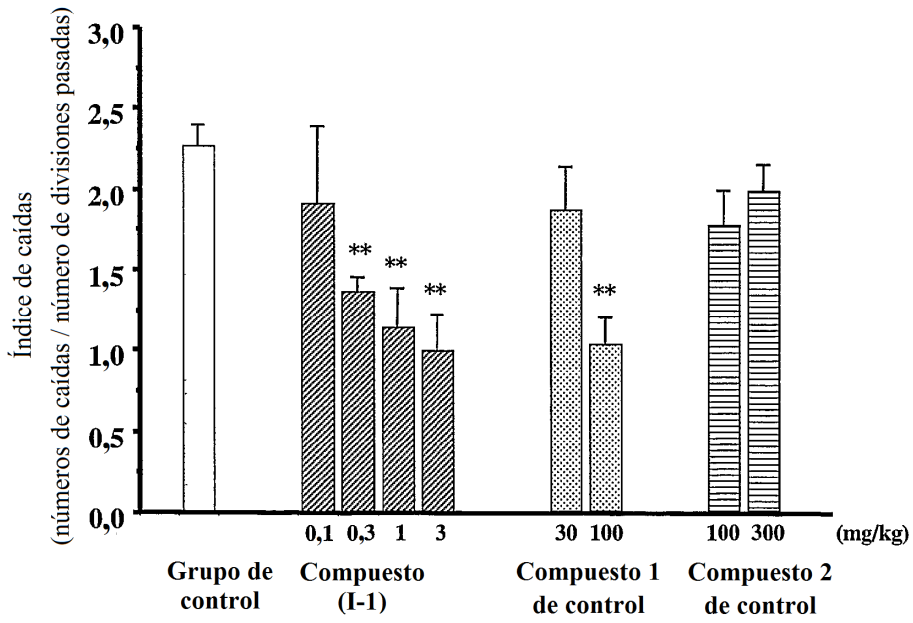
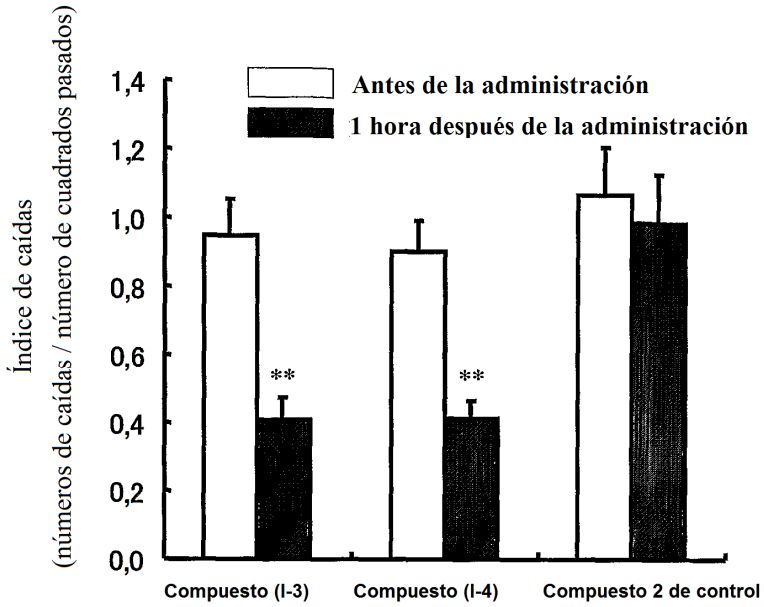


Figura 3


Índice de caídas
(números de caídas / número de cuadrados pasados)
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Antes de la administración
1 hora después de la administración
**
**
Compuesto (I-3)
Compuesto (I-4)
Compuesto 2 de control