

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 023**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014 PCT/EP2014/061092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191471**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014 E 14730466 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3004353**

54 Título: **Bumetanida para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos**

30 Prioridad:

31.05.2013 EP 13170183

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

07.11.2019

73 Titular/es:

**B & A THERAPEUTICS INMED (20.0%)
Parc Scientifique de Luminy
13273 Marseille Cedex 09 , FR;
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
NANTES (20.0%);
UNIVERSITÉ D'AIX MARSEILLE (20.0%);
UNIVERSITÉ DE NANTES (20.0%) y
INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (20.0%)**

72 Inventor/es:

**BEN-ARI, YEHEZKEL;
DEHORTER, NATHALIE;
DAMIER, PHILIPPE y
HAMMOND, CONSTANCE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 730 023 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

Bumetanida para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este, en donde dicho método comprende modular el nivel intracelular de cloro, tal como, por ejemplo, mediante la administración al sujeto de bumetanida.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos son trastornos que afectan el sistema nervioso central y se asocian con acinesia y otros diversos trastornos neurológicos. La proporción de personas afectadas es aproximadamente el 0,3 % de la población total en los países industrializados.

Las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos suelen afectar a personas mayores de 50 años de edad, a excepción de una persona que padece una variante de aparición temprana. Los primeros síntomas de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos son sutiles y se producen gradualmente. Los síntomas principales de estos trastornos son: temblor o vibración en manos, brazos, piernas, mandíbula y cara; rigidez o inflexibilidad de las extremidades y tronco; bradicinesia, o lentitud de movimientos, e inestabilidad postural, o alteración del equilibrio y la coordinación. Otros síntomas pueden incluir depresión y otros cambios emocionales; dificultad para deglutir, masticar y hablar; problemas urinarios o estreñimiento; problemas de la piel; y trastornos del sueño. A medida que estos síntomas se hacen más pronunciados, los pacientes pueden tener dificultades para caminar, hablar o completar otras tareas.

Las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos tales como la enfermedad de Parkinson (EP) comprenden síntomas motores y síntomas no motores.

Los síntomas no motores pueden incluir disfunción autonómica, problemas cognitivos (deterioro del rendimiento cognitivo y ejecutivo) y de comportamiento que a veces conducen a demencia, y problemas sensoriales, del sueño y emocionales (depresión principalmente). El tratamiento de estos síntomas no motores aún no está estandarizado, aunque se han propuesto algunos fármacos, tales como los antidepresivos (depresión), la clozapina (ilusiones, alucinaciones), los inhibidores de la colinesterasa (tratamiento de la demencia) y el modafinilo (tratamiento de los problemas del sueño).

Los síntomas motores de los trastornos degenerativos relacionados con el sistema dopaminérgico, tales como la EP, se denominan colectivamente "síndromes parkinsonianos". Los síntomas motores incluyen, sin limitación, bradicinesia, temblor en reposo, rigidez o inflexibilidad, agitación, lentitud de movimientos e inestabilidad postural. La enfermedad de Parkinson idiopática es la causa más común del síndrome parkinsoniano (aproximadamente el 65 %). Otras causas incluyen, sin limitación, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal y demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Wilson.

Las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos se caracterizan por la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra del mesencéfalo, lo que conduce a la ausencia de dopamina en el cuerpo estriado y otros ganglios basales. Esto a su vez conduce a una actividad neuronal aberrante potenciada en el cuerpo estriado y en los ganglios basales, que produce los síntomas clínicos.

En la actualidad, no existe una cura para las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos, pero una variedad de medicamentos proporciona un alivio dramático de los síntomas. Usualmente, a los pacientes se les administra Levodopa en combinación con carbidopa. La carbidopa retrasa la conversión de Levodopa en dopamina hasta que llega al cerebro. Las células nerviosas pueden usar la Levodopa para producir dopamina y reponer su existencia menguada en el cerebro. Aunque la Levodopa ayuda a tres cuartas partes de los pacientes parkinsonianos, no todos los síntomas responden por igual al fármaco. La bradicinesia y la rigidez responden mejor, mientras que el temblor puede reducirse marginalmente. Los problemas con el equilibrio y otros síntomas pueden no aliviarse en absoluto. Los anticolinérgicos pueden ayudar a controlar el temblor y la rigidez. Otros fármacos, tales como la bromocriptina, el pramipexol y el ropinirol, imitan el papel de la dopamina en el cerebro, lo que provoca que las neuronas reaccionen como lo harían con la dopamina. Un fármaco antiviral, la amantadina, también parece reducir los síntomas. En mayo de 2006, la FDA aprobó la rasagilina (AZILECT®) para usarse junto con la Levodopa en pacientes con enfermedades neurodegenerativas avanzadas con síndromes parkinsonianos o como un tratamiento de un solo fármaco para enfermedades neurodegenerativas tempranas con síndromes parkinsonianos. Un tratamiento quirúrgico (es decir, la estimulación cerebral profunda aplicada al núcleo subtalámico) es otra opción reciente que puede considerarse en algunos pacientes con EP. El tratamiento puede actuar mediante una modulación beneficiosa de las actividades neuronales anormales inducidas por la falta de dopamina en el cerebro.

65

5 En condiciones fisiológicas, las neuronas de salida del cuerpo estriado, las neuronas espinosas medianas (MSN, por sus siglas en inglés) que comprenden la gran mayoría de la población neuronal (más del 95 %) están inactivas en reposo ya que tienen un potencial de membrana muy hiperpolarizado. Ellas responden únicamente a las actividades aferentes corticales sincronizadas. Esto permite que la corteza motora genere patrones estriatales necesarios para los movimientos dirigidos. En las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos, el cuerpo estriado es muy activo, lo que perturba de esta manera la organización de los movimientos dirigidos.

10 Esta hiperactividad se observó en modelos de ratón de EP y se caracteriza por la generación de corrientes gigantes conducidas por la red GABAérgica (GGC, por sus siglas en inglés) por las MSN del cuerpo estriado (Dehorter y otros 2012; Dehorter y otros, 2009). Las causas de la disfunción de estas señales GABAérgicas no están claras, pero se ha establecido un vínculo con los niveles intracelulares de cloro. La modulación de los niveles intracelulares de cloro puede ser un objetivo prometedor para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos.

15 El documento WO 2012018635 se refiere al tratamiento de la EP, y sugiere que dirigirse a la síntesis, degradación, transporte o receptores del GABA con nuevos fármacos puede mejorar los tratamientos terapéuticos de la EP. El documento WO 2012018635 describe compuestos nuevos de arilsufonamida, lo que incluye derivados de bumetanida, para los cuales se ha probado la selectividad y la eficiencia como inhibidores del receptor GABAA. En particular, el documento WO 2012018635 muestra que muchos de dichos análogos de bumetanida son en efecto inhibidores potentes de los receptores GABAA y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que involucran los receptores GABAA. Sin embargo, el documento WO 2012018635 muestra que la bumetanida por sí misma no muestra actividad inhibitoria sobre los receptores GABAA.

25 El solicitante demostró sorprendentemente que el uso de antagonistas de cotransportadores de cloro bloqueaba la actividad GABAérgica aberrante en el cuerpo estriado de un modelo de ratón de EP en comparación con la situación de tipo salvaje. Además, el solicitante demostró en un estudio clínico que el uso de antagonistas de los cotransportadores de cloro disminuyó los síntomas de síndromes parkinsonianos. La presente invención se refiere, por lo tanto, al uso de la bumetanida para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este.

30 Resumen

Un objeto de la invención es una composición que comprende una cantidad eficaz de bumetanida para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este.

35 En otra modalidad de la invención, la composición comprende además uno o más agentes activos para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o los efectos secundarios de dicho(s) agente(s) activo(s).

40 En otra modalidad de la invención, se administra una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición antes de, concurrente con, o subsecuente a otro(s) agente(s) activo(s) para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o los efectos secundarios de dicho(s) agente(s) activo(s).

45 En otra modalidad de la invención, dicha enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos es una enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal o una demencia de cuerpos de Lewy.

En otra modalidad de la invención, el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

50 En otra modalidad de la invención, el sujeto se diagnostica con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

En otra modalidad de la invención, el sujeto presenta una predisposición genética a una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, preferentemente una mutación del gen PARK6.

55 En otra modalidad de la invención, el sujeto está afectado, diagnosticado preferentemente, con una variante de EP de aparición temprana, con mayor preferencia un parkinsonismo ligado al gen PARK6 autosómico recesivo.

60 En otra modalidad de la invención, la bumetanida se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg.

En otra modalidad de la invención, la bumetanida se administra a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, preferentemente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 5 mg/día.

65 Definiciones

En la presente invención los términos siguientes tienen los significados siguientes:

Las "enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos" o "enfermedad de Parkinson" se refieren a una enfermedad neurodegenerativa que conduce a un gran número de síntomas motores que se asocian generalmente con trastornos degenerativos que involucran el sistema dopaminérgico, tal como la enfermedad de Parkinson. Los síntomas de un síndrome parkinsoniano pueden incluir, sin limitación, temblor en reposo; acinesia y rigidez, tales como, por ejemplo, lentitud de movimientos, amimia, micrografía, pérdida del balanceo del brazo, dificultad para caminar, sensación de inflexibilidad; dolor articular, distonía, trastornos de la deglución, cansancio anormal, sensación de vibración, bradicinesia, temblor de acción, temblores, disartria, disautonomía, disfagia, distonía, apraxia ocular, apraxia de las extremidades, mioclono, temblores oculomotores, temblor nocturno, trastorno de la marcha y la postura, trastornos del sueño.

"Tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas; en donde el objetivo es prevenir o retardar (disminuir) la afección o trastorno patológico objetivo. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, así como también aquellos propensos a padecer la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos o aquellos en quienes debe prevenirse la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Un sujeto o mamífero se "trata" exitosamente para una enfermedad degenerativa con síndromes parkinsonianos si, después de recibir una cantidad terapéutica de una composición de acuerdo con la invención, el paciente muestra una reducción observable y/o medible en o la ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en el número de células patógenas; reducción en el por ciento de células totales que son patógenas; y/o alivio hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas asociados con las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos; reducción de la morbilidad y la mortalidad, y mejora en aspectos de la calidad de vida. Los parámetros anteriores para evaluar un tratamiento exitoso y la mejoría de la enfermedad pueden medirse fácilmente mediante procedimientos de rutina familiares para un médico.

"Cantidad eficaz terapéuticamente" se refiere al nivel o la cantidad de agente que tiene como finalidad, sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos para el objetivo, (1) retrasar o prevenir la aparición de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos; (2) retardar o detener la progresión, el agravamiento o el deterioro de uno o más síntomas de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos; (3) producir mejoras de los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos; (4) reducir la gravedad o la incidencia de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos; o (5) curar enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos. Puede administrarse una cantidad eficaz antes de la aparición de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos, para una acción profiláctica o preventiva. Alternativa o adicionalmente, la cantidad eficaz puede administrarse después del inicio de las enfermedades neurodegenerativas con Síndromes Parkinsonianos, para una acción terapéutica.

"Etapa temprana de la enfermedad" significa durante los primeros años después del diagnóstico de dicha enfermedad, antes de la aparición de fluctuaciones motoras. En dependencia de la gravedad de la enfermedad en un paciente individual o subtipo de la enfermedad, el término "etapa temprana de la enfermedad" puede significar varios años de duración de la enfermedad. En una modalidad, el término "etapa temprana de la enfermedad" significa el primer año, los primeros dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez años después del diagnóstico de la enfermedad.

"Sujeto" se refiere a un mamífero, preferentemente un humano.

"Modulador" se refiere a un compuesto que modula el nivel intracelular de cloro. Preferentemente, un modulador es un compuesto cuya administración conduce a una disminución de la concentración intracelular de cloro. Dicho modulador puede actuar sobre la expresión, la expresión de proteínas y/o el tráfico y/o sobre la actividad de un transportador de cloro.

"Modulador selectivo" se refiere a un inhibidor selectivo y a un activador selectivo.

"Inhibidor" se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente o regular negativamente la expresión de un gen y/o una proteína o que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente la actividad biológica de una proteína. En consecuencia, "un inhibidor del NKCC" se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para inhibir o reducir significativamente o regular negativamente la expresión del gen que codifica para el NKCC y/o la expresión de la proteína NKCC y/o la actividad biológica del NKCC.

"Inhibidor selectivo" se refiere a que la afinidad del inhibidor por el transportador de cloro, por ejemplo, NKCC, es al menos 10 veces, 25 veces, 50 veces, 75 veces, 80 veces, 90 veces, 95 veces, 100 veces, 125 veces, 150 veces, 200 veces, 250 veces, 300 veces, 350 veces, 400 veces, 450 veces, preferentemente 500 veces mayor que la afinidad por los otros transportadores de cloro, en particular el KCC2.

"Activador" se refiere a un compuesto natural o sintético que se une a la proteína y estimula la expresión de un gen y/o una proteína o que tiene un efecto biológico para estimular la actividad biológica de una proteína. En consecuencia, "un activador del KCC" se refiere a un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico para estimular la expresión del gen que codifica para el KCC y/o la expresión de la proteína KCC y/o la actividad biológica del KCC. El activador imita usualmente la acción de un activador natural que se une al factor de transcripción.

- "Activador selectivo" se refiere a que la afinidad del activador por el transportador de cloro, por ejemplo, KCC2, es al menos 10 veces, 25 veces, 50 veces, 75 veces, 80 veces, 90 veces, 95 veces, 100 veces, 125 veces, 150 veces, 200 veces, 250 veces, 300 veces, 350 veces, 400 veces, 450 veces, preferentemente 500 veces mayor que la afinidad por los otros transportadores de cloro, tales como el NKCC1.
- 5 "Aproximadamente": cuando precede a una figura significa más o menos el 10 % del valor de dicha figura.
- "Análogo" se refiere en general a la modificación o sustitución de uno o más restos químicos en un compuesto parental y puede incluir derivados funcionales, isómeros posicionales, tautómeros, zwitteriones, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros o mezclas estereoquímicas de estos.
- 10 "Derivado funcional" se refiere a un compuesto que posee la capacidad de modular la concentración de cloro en las neuronas (inhibe la importación o activa la salida de cloro).
- 15 "Aceptable farmacéuticamente" se refiere a compuestos y composiciones que pueden administrarse a los mamíferos sin toxicidad indebida. En consecuencia, un "excipiente aceptable farmacéuticamente" se refiere a un excipiente que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administra a un animal, preferentemente, un humano. Esto incluye cualesquiera y todos los solventes, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. Para la administración en humanos, las preparaciones deben satisfacer los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como se requiere por los estándares de la Oficina de Biológicos de la FDA.
- 20 Descripción detallada
- 25 La presente descripción se refiere a una composición que comprende un modulador de la concentración intracelular de cloro para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos.
- De acuerdo con una modalidad, el modulador del cloro intracelular es un modulador de un transportador de cloro.
- 30 En una modalidad de la invención, el modulador de la concentración intracelular de cloro es un modulador selectivo de un transportador de cloro.
- De acuerdo con una modalidad, el modulador de un transportador de cloro inhibe la importación de cloro en las neuronas, preferentemente mediante la inhibición de los transportadores involucrados en la importación de cloro en las neuronas.
- 35 La inhibición de la importación de cloro puede determinarse por el experto en la técnica y se conoce bien en el estado de la técnica. El ejemplo 1 describe, en particular, estudios electrofisiológicos que comprenden las mediciones (amplitudes y frecuencias) de las corrientes GABAérgicas gigantes.
- 40 En otra modalidad de la invención, dicho modulador es un inhibidor selectivo de la proteína y/o expresión génica de un transportador involucrado en la importación de cloro en las neuronas.
- Los ejemplos de transportadores involucrados en la importación de cloro en las neuronas incluyen, pero no se limitan a, NKCC (en donde NKCC significa "cotransportador de Na-K-Cl"), tal como, por ejemplo, NKCC1. En una modalidad, el modulador de un transportador de cloro es, por lo tanto, un inhibidor del NKCC, preferentemente del NKCC1.
- 45 En una modalidad de la invención, el inhibidor de un transportador de cloro inhibe la expresión de dicho transportador de cloro. Los ejemplos de inhibidores de la expresión de un transportador de cloro incluyen, pero no se limitan a, ARNip, ARNhp, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, microARN, ADNzimas, ADN o ARN modificado o sintético con amidas de polinucleósidos resistentes a la degradación, ácidos nucleicos peptídicos (PNA, por sus siglas en inglés), ácidos nucleicos bloqueados (LNA, por sus siglas en inglés), otros polímeros que contienen nucleobases, o aptámeros de un transportador de cloro.
- 50 En otra modalidad, el inhibidor de un transportador de cloro inhibe el tráfico y/o la expresión en la membrana del transportador de cloro.
- 55 En otra modalidad, el inhibidor de un transportador de cloro inhibe la actividad del transportador de cloro. Los ejemplos de dichos inhibidores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, moléculas pequeñas, minicuerpos, diacuerpos o fragmentos de estos que se unen al transportador de cloro, y antagonistas del transportador de cloro.
- 60 La actividad del transportador de cloro puede medirse por el experto en la técnica y se conoce bien en el estado de la técnica. Por ejemplo, la medición del flujo de ⁸⁶Rb puede determinarse en células que expresan o se transfectan con NKCC como se describe en Isenring y otros 1998 JBC 273: 11295-11301.
- 65 En una modalidad, el inhibidor de la invención puede consistir en un anticuerpo dirigido contra un transportador involucrado en la importación de cloro en las neuronas.

Los anticuerpos dirigidos contra dicho transportador pueden generarse de acuerdo con métodos conocidos mediante la administración del antígeno o epítipo apropiado a un animal huésped seleccionado, por ejemplo, de entre cerdos, vacas, caballos, conejos, cabras, ovejas y ratones, entre otros. Pueden usarse diversos adyuvantes conocidos en la técnica para potenciar la producción de anticuerpos. Aunque los anticuerpos útiles en la práctica de la invención pueden ser policlonales, se prefieren los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales contra dicho transportador pueden prepararse y aislarse mediante el uso de cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpos mediante líneas celulares continuas en cultivo. Las técnicas para la producción y el aislamiento incluyen, pero no se limitan a, la técnica de hibridoma descrita originalmente por Kohler y Milstein (1975); la técnica de hibridoma de células B humanas (Cote y otros, 1983); y la técnica de hibridoma EBV (Cole y otros 1985). Alternativamente, las técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena simple (ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos Núm. 4,946,778) pueden adaptarse para producir anticuerpos de cadena simple contra moduladores o contra ligandos moduladores. El inhibidor del transportador de cloro, útil en la práctica de la presente invención, incluye además, fragmentos de anticuerpos contra moduladores o contra ligandos moduladores, lo que incluye, pero no se limita a, fragmentos F(ab')₂, que pueden generarse por digestión con pepsina de una molécula de anticuerpo intacta y fragmentos Fab, que pueden generarse mediante la reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos F(ab')₂. Alternativamente, pueden construirse bibliotecas de expresión de Fab y/o scFv para permitir la identificación rápida de fragmentos que tienen la especificidad deseada para dicho transportador.

En otra modalidad, el inhibidor de la invención puede incluir isómeros, tautómeros, zwitteriones, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas estereoquímicas de estos. Los inhibidores de la presente invención pueden comprender, además, isómeros.

El término "isómeros", como se usa en la presente, se refiere en general a elementos, grupos funcionales, sustituyentes, moléculas o iones que tienen fórmula molecular diferente pero que presentan propiedades físicas similares o idénticas. Por ejemplo, el tetrazol es un isómero del ácido carboxílico porque imita las propiedades del ácido carboxílico, aún cuando ambos tienen fórmulas moleculares diferentes. Típicamente, dos moléculas isostéricas tienen volúmenes y formas similares o idénticas. Otras propiedades físicas que los compuestos isostéricos comparten usualmente incluyen el punto de ebullición, la densidad, la viscosidad y la conductividad térmica. Sin embargo, ciertas propiedades son diferentes usualmente: momentos dipolares, polaridad, polarización, tamaño y forma, ya que los orbitales externos pueden hibridarse diferentemente.

El término "isómeros", como se usa en la presente, se refiere en general a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio. Adicionalmente, el término "isómeros" incluye estereoisómeros e isómeros geométricos. Los términos "estereoisómero" o "isómero óptico", como se usa en la presente, se refieren a un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos asimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y pueden rotar la luz polarizada plana. Debido a que pueden existir centros asimétricos y otras estructuras químicas en algunos de los compuestos de la presente invención, que pueden dar lugar a estereoisomerismo, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de estos. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden incluir átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Típicamente, dichos compuestos se prepararán como una mezcla racémica. Dichos compuestos pueden prepararse o aislarse, además, como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Los tautómeros son isómeros constitucionales fácilmente interconvertibles y hay un cambio en la conectividad de un ligando, como en las formas ceto y enol del acetoacetato de etilo (lo que incluye los tautómeros de cualquiera de dichos compuestos). Los zwitteriones son sales internas o compuestos dipolares que poseen grupos ácidos y básicos en la misma molécula. A pH neutro, el catión y el anión de la mayoría de los zwitteriones se ionizan igualmente.

En una modalidad de la invención, dicho inhibidor selectivo interactúa directamente con el transportador de cloro.

En una modalidad, dicho inhibidor selectivo es un antagonista de un transportador de cloro que importa cloro en las neuronas.

Los ejemplos de dichos inhibidores incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del NKCC tales como, por ejemplo, antagonistas del NKCC. En una modalidad, el modulador es un antagonista del NKCC1. En una modalidad, el modulador es un antagonista específico del NKCC1.

En una modalidad de la invención, el inhibidor de un transportador de cloro es un inhibidor del NKCC1, tal como, por ejemplo, un diurético (tal como, por ejemplo, un diurético de asa); o un antagonista del NKCC1. En otra modalidad, el modulador de un transportador de cloro es un inhibidor selectivo del NKCC, preferentemente del NKCC1.

Un "diurético de asa", como se usa en la presente, se refiere a los diuréticos que actúan en la rama ascendente del asa de Henle en el riñón. Estos diuréticos actúan específicamente sobre los cotransportadores NKCC.

65

En una modalidad de la invención, el inhibidor selectivo que disminuye la expresión génica y/o expresión de proteínas y/o actividad del cotransportador de cloro NKCC1, tiene una afinidad baja por el KCC2.

5 En una modalidad de la invención, el inhibidor selectivo del transportador de cloro tiene una afinidad por el KCC2 inferior a 10⁻⁷ M, preferentemente 10⁻⁶ M, con mayor preferencia menos de 10⁻⁵ M.

10 En otra modalidad de la invención, el inhibidor selectivo del transportador de cloro tiene una afinidad al menos mucho mayor a NKCC1 que a KCC2 (una constante de unión mayor de al menos 2 órdenes de magnitud, preferentemente de al menos 4 órdenes de magnitud, con mayor preferencia de al menos 5 órdenes de magnitud y con la máxima preferencia de al menos 6 órdenes de magnitud mayor (al menos 10⁻⁹, preferentemente más de 10⁻¹⁰).

En otra modalidad de la invención, el inhibidor selectivo del transportador de cloro no se une en absoluto a KCC2.

15 En una modalidad de la invención, el inhibidor selectivo del transportador de cloro se refiere a una molécula que tiene una afinidad por el NKCC1 al menos 10 veces, 25 veces, 50 veces, 75 veces, 80 veces, 90 veces, 95 veces, 100 veces, 125 veces, 150 veces, 200 veces, 250 veces, 300 veces, 350 veces, 400 veces, 450 veces, preferentemente 500 veces mayor que su afinidad por una cualquiera de las otras isoformas de transportadores NKCC que comprenden NKCC2, transportadores KCC que comprenden KCC1, KCC2, KCC3, KCC4, otro transportador de cloro lo que incluye en una lista no limitante: transportador Cl-HCO₃.

20 Los ejemplos de inhibidores del transportador de cloro, preferentemente de NKCC1, incluyen, pero no se limitan a, bumetanida, furosemida, ácido etacrínico, torsemida, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida y análogos, derivados funcionales y profármacos de dichos compuestos; diuréticos tiazidas y similares a tiazidas, tales como bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona y quinetazona; y análogos y derivados funcionales de dichos compuestos.

30 Los ejemplos de análogos de la bumetanida incluyen, pero no se limitan a, bumetanida aldehído, bumetanida dibencilamida, bumetanida dietilamida, éster de morfolinoetil bumetanida, éster de 3-(dimetilaminopropil) bumetanida, éster de N,N-dietilglicolamida bumetanida, éster de dimetilglicolamida bumetanida, éster de pivaxetil bumetanida, éster de metoxi(polietilenoxi)n-1-etil bumetanida, sal de benciltrimetilamonio bumetanida, sal de cetiltrimetilamonio bumetanida, éster de pivaloioximetil bumetanida, éster de metil bumetanida, éster de N,N-dimetilaminoetil bumetanida, tioácido [-(C=O)-SH] de bumetanida, tioéster de S-metil bumetanida, tioéster de S-cianoetil bumetanida, tioéster de S-etil bumetanida, tioéster de S-isoamil bumetanida, tioéster de S-octil bumetanida, tioéster de S-bencil bumetanida, tioéster de S-(morfolinoetil) bumetanida, tioéster de S-(dimetilaminopropil) bumetanida, tioéster S-([3-(dimetilaminopropil)]) de bumetanida, tioéster de S-(N,N-dietilglicolamido) bumetanida, tioéster de S-(N,N-dimetilglicolamido) bumetanida, tioéster de S-pivaxetil bumetanida, tioéster de S-propaxetil bumetanida, tioéster de S-[metoxipolietilenoxi)n-1-etil] bumetanida, sal del tioácido [-(C=O)-S]-benciltrimetilamonio bumetanida y sal del tioácido [-(C=O)-S]-cetiltrimetilamonio bumetanida; tioácido de bumetanida metaestable, bumetanida tioaldehído, tioéster de O-metil bumetanida, tioéster de O-cianometil bumetanida, tioéster de O-etil bumetanida, tioéster de O-isoamil bumetanida, tioéster de O-octil bumetanida, tioéster de O-bencil bumetanida, tioéster de O-(morfolinoetil) bumetanida, tioéster de O-[3-(dimetilaminopropil) bumetanida, tioéster de O-(N,N-dietilglicolamido) bumetanida, tioéster de O-pivaxetil bumetanida, tioéster de O-propaxetil bumetanida, tioéster de O-[metoxi(polietilenoxi)n-1 etil] bumetanida, sal del tioácido [-(C=S)-O]-benciltrimetilamonio bumetanida y sal del tioácido [-(C=S)-O]-cetiltrimetilamonio bumetanida.

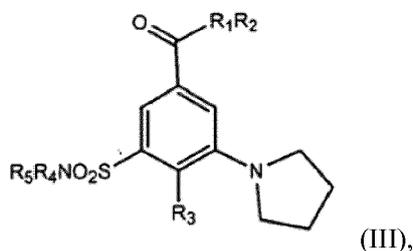
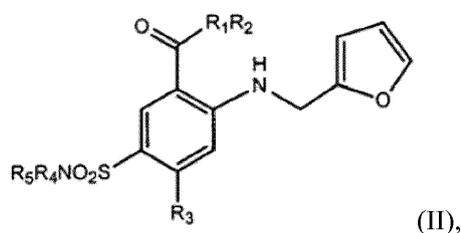
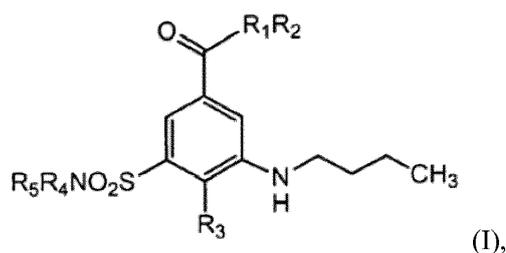
45 Los ejemplos de análogos de la furosemida incluyen, pero no se limitan a: furosemida aldehído, éster de etil furosemida, éster de cianometil furosemida, éster de bencil furosemida, éster de morfolinoetil furosemida, éster de 3-(dimetilaminopropil) furosemida, éster de N,N-dietilglicolamida furosemida, furosemida dibencilamida, sal de benciltrimetilamonio furosemida, sal de cetiltrimetilamonio furosemida, éster de N,N-dimetilglicolamida furosemida, éster de metoxi(polietilenoxi)n-1-etil furosemida, éster de pivaxetil furosemida, éster de propaxetil furosemida, sal del ácido benciltrimetilamonio furosemida y sal del ácido cetiltrimetilamonio furosemida, tioácido de [-(C=O)-SH] furosemida, tioéster de S-metil furosemida, tioéster de S-cianometil furosemida, tioéster de S-cianometil furosemida, tioéster de S-etil furosemida, tioéster de S-isoamil furosemida, tioéster de S-octil furosemida, tioéster de S-bencil furosemida, tioéster de S-(morfolinoetil) furosemida, tioéster de S-[3-(dimetilaminopropil)] furosemida, tioéster de S-(N,N-dietilglicolamido) furosemida, tioéster de S-(N,N-dimetilglicolamido) furosemida, tioéster de S-pivaxetil furosemida, tioéster de S-propaxetil furosemida, tioéster de S-[metoxi(polietilenoxi)etil] furosemida, sal del tioácido [-(C=O)-S]-benciltrimetilamonio furosemida y sal del tioácido [-(C=O)-S]-S]-cetiltrimetilamonio furosemida, tioácido de [-(C=S)-OH] furosemida metaestable, tioéster de O-metil furosemida, tioéster de O-cianometil furosemida, tioéster de O-etil furosemida, tioéster de O-isoamil furosemida, tioéster de O-octil furosemida, tioéster de O-bencil furosemida, tioéster de O-(morfolinoetil) furosemida, tioéster de O-[3-(dimetilaminopropil)] furosemida, tioéster de O-(N,N-dietilglicolamido) furosemida, tioéster de O-(N,N,N-dimetilglicolamido) furosemida, tioéster de O-pivaxetil furosemida, tioéster de O-propaxetil furosemida, tioéster de O-metoxi(polietilenoxi)n-1-etil] furosemida, sal del tioácido [-(C=S)-O]-trimetilamonio furosemida y sal del tioácido [-(C=S)-O]-cetiltrimetilamonio furosemida; furosemida tioaldehído, ditioácido [-(C=S)-SH] de furosemida, ditioéster metil de furosemida, ditioéster de cianometil furosemida, ditioéster de etil furosemida, ditioéster de isoamil furosemida, ditioéster de octil furosemida, ditioéster de bencil furosemida, tioamida de dibencil furosemida, tioamida de dietil furosemida, ditioéster de morfolinoetil furosemida, ditioéster de 3-(dimetilamino[ρ]ropil) furosemida, ditioéster de N,N-dietilglicolamido furosemida, ditioéster de N,N-dimetilglicolamido furosemida, ditioéster de pivaxetil furosemida, ditioéster de propaxetil furosemida, ditioéster de

metoxi(polietileno)xi)n-1 etil furosemida, sal del ditióácido benziltrimetilamonio furosemida y sal del ditióácido cetiltrimetilamonio furosemida.

Los ejemplos de análogos de la piretanida incluyen, pero no se limitan a: piretanida aldehído, éster de metil piretanida, éster de cianometil piretanida, éster de bencil piretanida, éster de morfolinoetil piretanida, éster de 3-(dimetilaminopropil) piretanida, éster de N,N-dietilglicolamida piretanida, piretanida dietilamida, piretanida dibencilamida, sal de benciltrimetilamonio piretanida, sal de cetiltrimetilamonio piretanida, éster de N,N-dimetilglicolamida piretanida, éster de metoxi(polietileno)xi)n-1-etil piretanida, éster de pivaxetil piretanida, éster de propaxetil piretanida, tioácido de [-(C=O)-SH] piretanida, tioéster de S-metil piretanida, tioéster de S-cianometil piretanida, tioéster de S-etil piretanida, tioéster de S-isoamil piretanida, tioéster de S-octil piretanida, tioéster S-bencil de piretanida, tioéster de S-(morfolinoetil) piretanida, tioéster de S-[3-(dimetilaminopropil)] piretanida, tioéster de S-(N,N-dietilglicolamido) piretanida, tioéster de S-(N,N-dimetilglicolamido) piretanida, tioéster de S-pivaxetil piretanida, tioéster de S-propaxetil piretanida, tioéster de S-[metoxi(polietileno)xi)n-1 etil] piretanida, sal del tioácido [-(C=O)-S-]benciltrimetilamonio piretanida y sal del tioácido [-(C=O)-S-]cetiltrimetilamonio piretanida; tioácido de [-(C=S)-OH] piretanida metaestable, tioéster de O-metil piretanida, tioéster de O-cianometil piretanida, tioéster de O-etil piretanida, tioéster de O-isoamil piretanida, tioéster de O-octil piretanida, tioéster de O-bencil piretanida, tioéster de O-(morfolinoetil) piretanida, tioéster de O-[3-(dimetilaminopropil)] piretanida, tioéster de O-(N,N-dietilglicolamido) piretanida, tioéster de O-(N,N-dimetilglicolamido) piretanida, tioéster de O-pivaxetil piretanida, tioéster de O-propaxetil piretanida, tioéster de O-[metoxi(polietileno)xi)n-1-etil] piretanida, sal del tioácido [-(C=S)-O-]benciltrimetilamonio piretanida y sal del tioácido [-(C=S)-O-]cetiltrimetilamonio piretanida; piretanida tialdehído, ditióácido [-(C=S)-SH] piretanida, ditióéster de metil piretanida, ditióéster de cianometil piretanida, ditióéster de etil piretanida, ditióéster de isoamil piretanida, ditióéster de octil piretanida, ditióéster de bencil piretanida, piretanida dibenciltioamida, piretanida dietiltioamida, ditióéster de morfolinoetil piretanida, ditióéster de 3-(dimetilaminopropil) piretanida, ditióéster de N,N-dietilglicolamido piretanida, ditióéster de N,N-dimetilglicolamido piretanida, ditióéster de pivaxetil piretanida, ditióéster de propaxetil piretanida, ditióéster de metoxipolietileno)xi)etil piretanida, sal del ditióácido benciltrimetilamonio piretanida y sal del ditióácido cetiltrimetilamonio piretanida.

Los ejemplos de análogos de azosemida incluyen, pero no se limitan a: azosemidas sustituidas con tetrazolil (tales como, azosemidas sustituidas con metoximetil tetrazolil, azosemidas sustituidas con metiltioetil tetrazolilo, azosemidas sustituidas con N-mPEG350-tetrazolilo), sal de benciltrimetilamonio de azosemida, sal de cetiltrimetilamonio de azosemida, sales de amonio cuaternario de torsemida sustituidas con piridina o las sales internas correspondientes (zwitteriones), sales de torsemida de metoximetilpiridinio, sales de torsemida de metiltioetilpiridinio y sales de torsemida de N-mPEG350-piridinio.

En otra modalidad, un análogo de un inhibidor de acuerdo con la invención puede tener una fórmula como se describe en la solicitud de patente WO2006/110187. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de fórmula general I, II y/o III.



o una sal, solvato, tautómero o hidrato aceptable farmacéuticamente de estos, en donde:

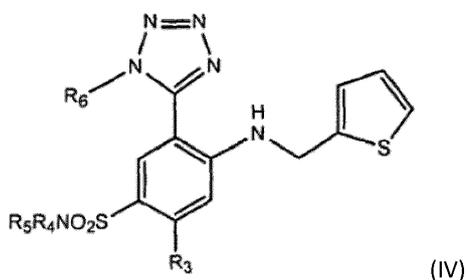
R1 no está presente, H u O;

5 R2 es H o cuando R1 es O, se selecciona del grupo que consiste en: alquilaminodialquilo, alquilaminocarbonildialquilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquilaldehído, alquilocetoalquilo, alquilamida, un grupo alquilamonio, ácido alquilcarboxílico, alquilheteroarilos, alquilhidroxi, un polímero biocompatible tal como alquiloxi(polialquiloxi)alquilhidroxilo, un polietilenglicol (PEG), un éster de polietilenglicol (éster de PEG), un éter de polietilenglicol (éter de PEG), metiloxialquilo, metiloxialcarilo, metiltioalquilo y metiltioalcarilo, sin sustituir o sustituido, y cuando R1 no está presente, R2 se selecciona del grupo
10 que consiste en: hidrógeno, dialquilamino, diarilamino, dialquilaminodialquilo, dialquilcarbonilaminodialquilo, dialquilesteralquilo, dialquilaldehído, dialquilocetoalquilo, dialquilamido, ácido dialquilcarboxílico y dialquilheteroarilos sin sustituir o sustituido;

15 R3 se selecciona del grupo que consiste en: arilo, halo, hidroxi, alcoxi y ariloxi, sin sustituir o sustituido; y

R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilaminodialquilo, alquilhidroxiaminodialquilo, sin sustituir o sustituido.

Otro ejemplo no limitante de dichos análogos es un compuesto de fórmula general IV

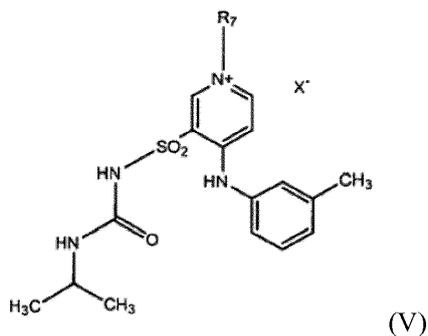


o una sal, solvato, tautómero o hidrato aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

R3, R4 y R5 son como se definió anteriormente; y

35 R6 se selecciona del grupo que consiste en: alquiloxicarbonilalquilo, alquilaminocarbonildialquilo, alquilaminodialquilo, alquilhidroxi, un polímero biocompatible tal como alquiloxi(polialquiloxi)alquilhidroxilo, un polietilenglicol (PEG), un éster de polietilenglicol (éster de PEG), un éter de polietilenglicol (éter de PEG), metiloxialquilo, metiloxialcarilo, metiltioalquilo y metiltioalcarilo, sin sustituir o sustituido.

Otro ejemplo no limitante de dichos análogos es un compuesto de fórmula general V



o una sal, solvato, tautómero o hidrato aceptables farmacéuticamente de este, en donde R7 se selecciona del grupo que
55 consiste en: alquiloxicarbonilalquilo, alquilaminocarbonildialquilo, alquilaminodialquilo, alquilhidroxi, un polímero biocompatible tal como alquiloxi(polialquiloxi)alquilhidroxilo, un polietilenglicol (PEG), un éster de polietilenglicol (éster de PEG), un éter de polietilenglicol (éter de PEG), metiloxialquilo, metiloxialcarilo, metiltioalquilo y metiltioalcarilo, sin sustituir o sustituido; y X- es un haluro tal como bromo, cloro, flúor, yodo o un resto aniónico tal como mesilato o tosilato; alternativamente, X- no está presente y el compuesto forma una sal zwitteriónica o "interna" por la pérdida de un protón
60 del resto sulfonilurea (-SO2-NH-CO-).

El término "alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de cadena lineal o ramificada, en donde por "insaturado" se entiende la presencia de 1, 2 o 3 dobles o triples enlaces, o sus combinaciones. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, N-pentilo y similares.

65

El término "alquileo", como se usa en la presente, se refiere a una cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes terminales derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales del alcano parental de cadena lineal.

5 El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo aromático o a un grupo aromático sustituido opcionalmente, fusionado a uno o más grupos aromáticos sustituidos opcionalmente, sustituido opcionalmente con sustituyentes adecuados lo que incluye, pero no se limita a, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino sustituido opcionalmente con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo sustituido opcionalmente por alquilo, aminosulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo inferior, se permiten múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, y similares.

15 El término "halo" como se usa en la presente se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo. Alternativamente, el término "haluro", como se usa en la presente, se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

El término "hidroxilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo -OH.

20 El término "alcoxi" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, unido al resto molecular parental a través de un grupo oxo. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

25 El término "ariloxi", como se usa en la presente, se refiere al grupo -ArO en donde Ar es arilo o heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, benciloxi y 2-naftiloxi.

El término "amino", como se usa en la presente, se refiere a -NH₂ en el que uno o ambos átomos de hidrógeno pueden reemplazarse opcionalmente por alquilo o arilo o uno de cada uno, sustituido opcionalmente.

30 El término "tioalquilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, anexo al resto molecular parental mediante un resto de azufre. Los ejemplos representativos de tioalquilo incluyen, pero no se limitan a, tiometilo, tioetilo, tio-N-propilo, tioisopropilo, tio-N-butilo, y similares.

35 El término "carboxi", como se usa en la presente, se refiere al grupo -CO₂H.

El término "amonio cuaternario", como se usa en la presente, se refiere a una estructura química que tiene cuatro enlaces para el nitrógeno con una carga positiva en el nitrógeno en el estado "onio", es decir, "R₄N⁺" o "nitrógeno cuaternario", en donde R es un sustituyente orgánico tal como alquilo o arilo. El término "sal de amonio cuaternario", como se usa en la presente, se refiere a la asociación del amonio cuaternario con un catión.

40 El término "sustituido" como se usa en la presente se refiere al reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo reemplazado por los sustituyentes conocidos por los expertos en la técnica y que dan como resultado un compuesto estable como se describe más abajo. Los ejemplos de grupos de reemplazo adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, acilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, amino, amido, carboxi, carboxialquilo, carboxiarilo, halo, oxo, mercapto, sulfino, sulfonilo, sulfonamido, amidino, carbamoilo, dialcoximetilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilaminoalquilo, ácido carboxílico, carboxamido, haloalquilo, alquiltio, aralquilo, alquilsulfonilo, ariltio, alquilamino, dialquilamino, guanidino, ureido y similares. Las sustituciones son permisibles cuando dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables para el propósito previsto. Por ejemplo, las sustituciones son permisibles cuando el compuesto resultante es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico.

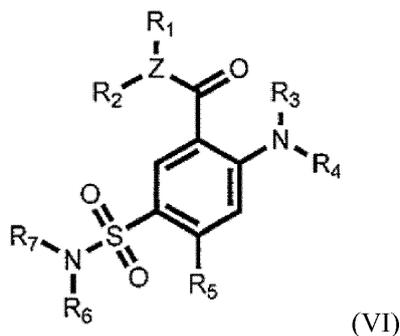
Además, otro grupo sustituido adecuado es el deuterio.

55 El término "solvato", como se usa en la presente, pretende referirse a una forma de solvato aceptable farmacéuticamente de un compuesto específico que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto, por ejemplo, como resultado de una asociación física del compuesto con una o más moléculas de solvente. Los ejemplos de solvatos, sin limitación, incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

60 El término "hidrato", como se usa en la presente, se refiere al compuesto cuando el solvente es agua.

En otra modalidad, un análogo de un inhibidor del transportador de cloro de acuerdo con la invención puede tener una fórmula como se describió en la solicitud de patente WO2012/018635. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, pero no se limitan a, un compuesto de fórmula:

65



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

15 Z es oxígeno o nitrógeno;

R1 y R2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o R1 y R2, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes, con la condición de que si Z es oxígeno, entonces R2 no está presente;

20

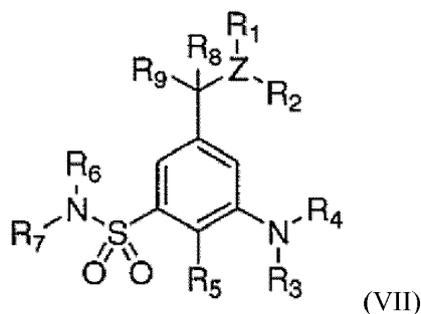
R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R3 y R4, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes;

25

R5 es halo, arilo, ariloxi, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heterocicloalcoxi o tioalquilo; y

R6 y R7 son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo, o R6 y R7, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes.

30



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

Z es oxígeno o nitrógeno;

50 R1 y R2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o R1 y R2, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes, con la condición de que si Z es oxígeno, entonces R2 no está presente;

55 R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R3 y R4, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes;

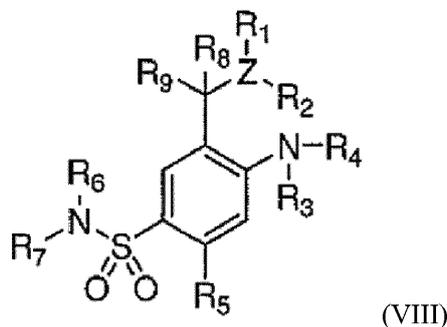
R5 es alcoxi, halo, arilo, ariloxi, alcariloxi, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heterocicloalcoxi o tioalquilo;

60

R6 y R7 son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo, o R6 y R7, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes; y

65

R8 y R9 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o R8 y R9, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, sustituido o sin sustituir.



o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde:

- Z es oxígeno o nitrógeno;

- R1 y R2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, o R1 y R2, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes, con la condición de que si Z es oxígeno, entonces R2 no está presente;

- R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R3 y R4, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes;

- R5 es alcoxi, halo, arilo, ariloxi, alcariloxi, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heterocicloalcoxi o tialquilo;

- R6 y R7 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo, o R6 y R7, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que puede tener uno o más heteroátomos adicionales y puede tener uno o más sustituyentes; y

R8 y R9 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o R8 y R9, junto con el átomo al que se unen, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, sustituido o sin sustituir.

En otra modalidad, un análogo del inhibidor del transportador de cloro puede tener una fórmula como se describió en las solicitudes de patente incorporadas en la presente descripción US2007/0155729, GB2207129, en las patentes de los Estados Unidos 4,247,550; 3,985,777; 7,282,519.

En otra modalidad, un inhibidor alternativo de la actividad del NKCC se selecciona del grupo que comprende compuestos no diuréticos: los inhibidores de la proteína cinasa estaurosporina y K252a, a través de la autofosforilación de SPAK y la fosforilación del sustrato del cotransportador, o los agentes específicos para grupos sulfhidrilo N-etilmaleimida (NEM) y diamida (Gagnon y otros 2006 Mol. Cell. Biol. 26(2):689-698).

Preferentemente, el modulador del nivel de cloro intracelular es bumetanida, análogos, derivados funcionales y profármacos de esta.

En otra modalidad de la invención, el modulador de un transportador de cloro mejora la salida de cloro de las neuronas, preferentemente mediante la activación de transportadores involucrados en la salida de cloro de las neuronas.

Los ejemplos de transportadores involucrados en la salida de cloro de las neuronas incluyen, pero no se limitan a, KCC (en donde KCC significa "cotransportador de K-Cl"), tal como, por ejemplo, KCC2. En una modalidad, dicho modulador de un transportador de cloro es, por lo tanto, un activador del KCC, preferentemente del KCC2.

En una modalidad de la invención, el modulador mejora la expresión de un transportador de cloro, o mejora su presencia en la superficie celular.

En otra modalidad, el modulador mejora la actividad de un transportador de cloro, por ejemplo, es un agonista de un transportador de cloro o un anticuerpo o un fragmento de este que activa el transportador de cloro.

Los ejemplos de dichos moduladores incluyen, pero no se limitan a, activadores del KCC, tales como, por ejemplo, agonistas del KCC. En una modalidad, el modulador es un agonista del KCC2. Preferentemente, el modulador del nivel intracelular de cloro es bumetanida o furosemida, con mayor preferencia bumetanida.

5 En una modalidad de la invención, la composición comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de un modulador de la concentración intracelular de cloro. Esto corresponde a la cantidad de un agente terapéutico necesaria y suficiente para retardar o detener la progresión, el empeoramiento o el deterioro de uno o más síntomas de la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos; aliviar los síntomas de la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos; curar la enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

10 De acuerdo con la invención, la cantidad eficaz de un modulador de la concentración intracelular de cloro se calcula para alcanzar una concentración intracelular de cloro deseada.

15 Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, la cantidad eficaz de un modulador de la concentración intracelular de cloro corresponde a la cantidad a administrar a un sujeto que necesita de esto para alcanzar la concentración intracelular de cloro medida en un sujeto sano. Como se usa la presente, un "sujeto sano" se refiere a un sujeto que no está afectado, preferentemente no diagnosticado, con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Preferentemente, dicho sujeto sano comparte características con el sujeto a tratar, tales como, por ejemplo, la misma edad, sexo, dieta, peso y similares.

20 En una modalidad de la invención, la cantidad eficaz de un modulador varía de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 a 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,5 mg.

25 En una modalidad de la invención, la composición para uso de la invención comprende además otro agente terapéutico útil para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agonistas de dopamina, tales como, por ejemplo, bromocriptina, cabergolina, pergolida, pramipexol, fenoldopam, ropinirol, rotigotina, quinagolida y apomorfina; inhibidores de la monoaminooxidasa, tales como, por ejemplo, benmoxina, hidralazina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, isoniazida, mebanazina, nialamida, octamoxin, fenelzina, feniprazina, fenoxipropazina, pivalilbencihidrazina, procarbazona, safrazina, caroxazona, echinopsidina, furazolidona, linezolidina, tranilcipromina, brofaromina, metralindola, minaprina, moclobemida, pirlindole, toloxatona, lazabemida, pargilina, rasagilina, selegilina; u otros fármacos con efectos antiparkinsonianos diferentes de levodopa, por ejemplo, metilfenidato, fármacos anticolinérgicos. En una modalidad, la composición para el uso de la invención comprende además levodopa.

35 La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este, que comprende la composición para su uso como se describió anteriormente en combinación con al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

40 La presente invención se refiere, además, a un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este, que comprende la composición para su uso como se describió anteriormente.

45 Los excipientes adecuados incluyen agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y soluciones de etanol, glucosa, sacarosa, dextrano, manosa, manitol, sorbitol, polietilenglicol (PEG), fosfato, acetato, gelatina, colágeno, Carbopol®, aceites vegetales, y similares. Pueden incluirse adicionalmente conservantes, estabilizantes, antioxidantes, antimicrobianos y agentes tampón adecuados, tales como, por ejemplo, BHA, BHT, ácido cítrico, ácido ascórbico, tetraciclina y similares.

50 Otros ejemplos de excipientes aceptables farmacéuticamente que pueden usarse en la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno y polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

60 En una modalidad, la composición de la invención puede comprender algunos excipientes, tales como, por ejemplo, tensioactivos (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa); portadores adecuados, tales como, por ejemplo, solventes y medios de dispersión que contienen, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete y aceite de sésamo; agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio; agentes de recubrimiento, tales como, por ejemplo, lecitina; agentes que retrasan la absorción, tales como, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina; conservantes, tales como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, timerosal y similares; tampones, tales como, por ejemplo, ácido bórico, bicarbonato de sodio y potasio, boratos de sodio y potasio, carbonato de sodio y potasio, acetato de sodio, bifosfato de sodio y similares; agentes de tonicidad, tales como, por ejemplo, dextrano

40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio; antioxidantes y estabilizantes, tales como, por ejemplo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, tiourea y similares; agentes humectantes o clarificadores no iónicos, tales como, por ejemplo, polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol; agentes modificadores de la viscosidad, tales como, por ejemplo, dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxietilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, vaselina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa; y similares.

De acuerdo con una modalidad, la composición para su uso, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se inyecta, preferentemente, se inyecta sistémicamente. Los ejemplos de formulaciones adaptadas a inyecciones sistémicas incluyen, pero no se limitan a, soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, líquido antes de la inyección. Los ejemplos de inyecciones sistémicas incluyen, pero no se limitan a, inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica e intraperitoneal, y perfusión. De acuerdo con una modalidad, cuando se inyecta, la composición para su uso, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención es estéril. Los métodos para obtener una composición farmacéutica estéril incluyen, pero no se limitan a, la síntesis por GMP (GMP significa "Buenas prácticas de fabricación").

De acuerdo con otra modalidad, la composición para su uso, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administra por vía oral. Los ejemplos de formulaciones adaptadas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, formas sólidas, formas líquidas y geles. Los ejemplos de formas sólidas adaptadas a la administración oral incluyen, pero no se limitan a, píldora, comprimido, cápsula, cápsula de gelatina blanda, cápsula de gelatina dura, comprimido de forma ovalada, comprimido obtenido por compresión, bolsita, oblea, píldora recubierta de azúcar, comprimido recubierto de azúcar, o comprimido dispersable/o desintegrante, polvo, formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, líquido antes de la administración oral y comprimido efervescente. Los ejemplos de formas líquidas adaptadas a la administración oral incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, soluciones bebibles, elixires, vial sellado, poción, solución para administración forzada, jarabe y licor.

Otros ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, administración nasal, bucal, rectal, vaginal, tópica, intratraqueal, endoscópica, transdérmica, transmucosa y percutánea o administración mediante el uso de un aerosol.

En una modalidad de la invención, la composición, composición farmacéutica o medicamento de la invención puede usarse junto con sistemas de suministro que facilitan el suministro de los agentes al sistema nervioso central. Por ejemplo, pueden usarse diversos mejoradores de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés) para aumentar de forma transitoria y reversible la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a un agente de tratamiento. Dichos potenciadores de la permeabilidad de la BBB incluyen, pero no se limitan a, leucotrienos, agonistas de bradiquinina, histamina, disruptores de la unión estrecha (por ejemplo, zonulina, zot), soluciones hiperosmóticas (por ejemplo, manitol), agentes contractantes del citoesqueleto, y alquilglicérols de cadena corta (por ejemplo, 1-O-pentilglicérol). Las vías oral, sublingual, parenteral, de implantación, nasal e inhalatoria pueden proporcionar el suministro del agente activo al sistema nervioso central. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden administrarse al sistema nervioso central con efectos mínimos sobre el sistema nervioso periférico.

La barrera hematoencefálica (BBB) es una barrera física y un sistema de mecanismos de transporte celular entre los vasos sanguíneos del sistema nervioso central (SNC) y la mayoría de las áreas del propio SNC. La BBB mantiene la homeostasis al restringir la entrada de productos químicos de la sangre dañinos potencialmente, y al permitir la entrada de nutrientes esenciales. Sin embargo, la BBB puede presentar una barrera formidable para el suministro de agentes farmacológicos al SNC para el tratamiento de trastornos o para mantener o mejorar las funciones cerebrales normales y deseables, tales como la cognición, el aprendizaje y la memoria.

La presente invención se refiere, además, a un profármaco del modulador de la concentración intracelular de cloro dentro de las neuronas o una encapsulación de dicho modulador.

En una modalidad, la composición, composición farmacéutica o medicamento de la invención es un profármaco del modulador selectivo de la concentración intracelular de cloro dentro de las neuronas.

En otra modalidad, la composición, composición farmacéutica o medicamento de la invención es un profármaco del inhibidor de la importación de cloro dentro de las neuronas.

En otra modalidad, la composición, composición farmacéutica o medicamento de la invención es un profármaco del inhibidor selectivo de la importación de cloro dentro de las neuronas.

Los profármacos como se describen en la presente descripción son capaces de pasar a través de la barrera hematoencefálica y pueden experimentar hidrólisis por las esterasas del SNC para proporcionar el compuesto activo.

Los profármacos proporcionados en la presente descripción pueden mostrar, además, una biodisponibilidad mejorada, una solubilidad acuosa mejorada, una absorción intestinal pasiva mejorada, una absorción intestinal mediada por un transportador mejorada, una protección contra el metabolismo acelerado, un suministro selectivo a tejidos, menos (o

pocos) efectos secundarios, una menor o nula interacción perjudicial del fármaco con otros medicamentos, y/o enriquecimiento pasivo en el tejido objetivo.

5 El término "profármaco" como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que se convierte en condiciones fisiológicas, por solvolísis o metabólicamente a un compuesto específico que es activo farmacéuticamente/farmacológicamente. El "profármaco" puede ser un compuesto de la presente invención que se ha derivado químicamente de manera que retenga alguna, la totalidad o ninguna de la bioactividad de su compuesto farmacológico parental y se metaboliza en un sujeto para producir el compuesto farmacológico parental. El profármaco de la presente invención puede ser, además, un "profármaco parcial" en el sentido de que el compuesto se ha derivado químicamente de manera que retiene alguna, la totalidad o ninguna de la bioactividad de su compuesto farmacológico parental y se metaboliza en un sujeto para producir un derivado biológico activo del compuesto.

15 Los profármacos pueden formarse mediante la unión de polímeros biocompatibles, tales como aquellos descritos previamente lo que incluye el polietilenglicol (PEG), a compuestos de la presente invención mediante el uso de enlaces degradables en condiciones fisiológicas. Ver también Schacht, y otros (1997) Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications, American Chemical Society, San Francisco, CA 297-315. La unión del PEG a proteínas puede emplearse para reducir la inmunogenicidad y/o prolongar la vida media de los compuestos proporcionados en la presente descripción. Puede emplearse cualquier método de PEGilación convencional, siempre y cuando el agente PEGilado retenga al menos alguna actividad farmacéutica.

20 En una modalidad, el inhibidor selectivo de la invención es bumetanida PEGilada.

25 En una modalidad, la presente invención proporciona además profármacos que comprenden los compuestos descritos en la presente descripción. Los profármacos pueden formarse mediante el uso de un acoplamiento hidrolizable a los compuestos descritos en la presente descripción. Etmayer, y otros (2004) J. Med. Chem. 47(10): 2394-2404; Testa y Mayer (2003) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology Wiley-Verlag Helvetica Chimica Acta, Zuerich (Capítulos 1-1): 1-780.

30 De acuerdo con una modalidad de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administran a una dosis determinada por el experto en la técnica y adaptada personalmente a cada sujeto.

35 En una modalidad especial de la invención, una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administra al menos una vez al día, preferentemente dos veces al día, con mayor preferencia, al menos tres veces al día.

40 En una modalidad de la invención, la cantidad diaria de un modulador a administrar a un sujeto varía de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 1,5 mg/día.

45 En una modalidad de la invención, una cantidad eficaz terapéuticamente del modulador se administra en una forma de liberación sostenida. En una modalidad de la invención, la composición comprende un sistema de suministro que controla la liberación del modulador. Los ejemplos de portadores adecuados para la liberación sostenida o retardada incluyen, pero no se limitan a, gelatina; goma arábiga; polímeros de xantano; resinas termoplásticas tales como, por ejemplo, haluros de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilideno y poliolefinas halogenadas; elastómeros tales como, por ejemplo, brasiliensis, polidienos y cauchos naturales y sintéticos halogenados; y resinas termoestables flexibles tales como poliuretanos, resinas epoxi; polímeros biodegradables y similares.

50 En una modalidad de la invención, la composición, una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administran solos.

55 En otra modalidad de la invención, una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se administra en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes activos para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes activos para los efectos secundarios potenciados por dicho(s) agente(s) activo(s) y/o operación quirúrgica.

60 En otra modalidad de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención se coformulan con otro(s) agente(s) activo(s) para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o una cantidad eficaz de uno o más de otros(s) agente(s) activo(s) para los efectos secundarios potenciados por dicho(s) agente(s) activo(s) y/o operación quirúrgica.

65 Los ejemplos de agentes activos para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos incluyen, pero no se limitan a: L-dopa, los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina y lisurida), enzima COMT (tolcapone), inhibidores de la MAO-B (selegilina, rasagilina), fármacos anticolinérgicos (amantadina), y tratamiento quirúrgico tal como la estimulación cerebral profunda.

Los efectos secundarios potenciados por dicho(s) agente(s) activo(s) incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño, trastornos del comportamiento (depresión, ansiedad), trastornos digestivos/urinarios, e hipotensión ortostática, dolor (calambres, hormigueo y rigidez).

5 Los ejemplos de agentes activos para el tratamiento de los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a: mianserina, citalopram, alprazolam, agentes espesantes.

10 En una modalidad de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención pueden administrarse por separado o conjuntamente. En otra modalidad de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención pueden administrarse antes de, concurrente a, o subsecuente a la administración de otro(s) agente(s) para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o una cantidad eficaz de uno o más de otro(s) agente(s) activo(s) para los efectos secundarios potenciados por dicho(s) agente(s) activo(s).

15 En una modalidad de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención pueden administrarse a un sujeto en el período de exposición previa y/o exposición posterior con otro(s) agente(s) para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o una cantidad eficaz de uno o más de otro(s) agente(s) activo(s) para los efectos secundarios potenciados por dicho(s) agente(s) activo(s).

20 En una modalidad, la composición para su uso de la invención es para prevenir, reducir o aliviar los síntomas asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. En una modalidad, el alivio o la reducción de un síntoma corresponde a una disminución del número de ocurrencias de dicho síntoma por día. Por ejemplo, el alivio de los temblores puede corresponder a una disminución en el número de crisis, o en la duración total de los temblores por día. En otra modalidad, el alivio o la reducción de dichos síntomas puede además corresponder a una disminución en la intensidad de dicho síntoma. Por ejemplo, el alivio de los temblores puede corresponder a una disminución en la intensidad de las crisis de temblores. En una modalidad preferida, la disminución o alivio de un síntoma corresponde a, tanto a una disminución en el número de ocurrencia de dicho síntoma, como a una disminución en la intensidad de dicho síntoma.

30 Los ejemplos de síntomas motores que pueden prevenirse, reducirse y/o aliviarse incluyen, pero no se limitan a, temblor en reposo; acinesia y rigidez, tal como, por ejemplo, lentitud de movimientos, amimia, micrografía, pérdida del balanceo del brazo, dificultad para caminar, sensación de inflexibilidad; dolor articular, distonía, trastornos de la deglución, cansancio anormal, sensación de vibración, bradicinesia, temblor de acción, temblores, disartria, disautonomía, disfagia, distonía, apraxia ocular, apraxia de las extremidades, mioclono, temblores oculomotores, temblor nocturno.

35 En una modalidad, la composición para el uso de la invención puede ser, además, para prevenir, reducir o aliviar los síntomas no motores asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Los ejemplos de síntomas no motores que pueden prevenirse, reducirse y/o aliviarse incluyen, pero no se limitan a, disfunción autonómica, deterioro del desempeño cognitivo, deterioro del desempeño ejecutivo, problemas de comportamiento, tales como, por ejemplo, problemas de comportamiento que conducen a demencia, problemas sensoriales, problemas del sueño, problemas emocionales tales como, por ejemplo, depresión.

40 El experto en la técnica conoce cómo evaluar la eficacia de un tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, preferentemente evaluar la reducción o el alivio de los síntomas no motores asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Por ejemplo, existen escalas para evaluar la gravedad de los síntomas no motores asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Los ejemplos de escalas que pueden usarse para evaluar la eficacia de la composición de la invención en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos, preferentemente en síntomas no motores incluyen, pero no se limitan a, la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés), preferentemente las secciones I, II y VI; escalas neurosicológicas tales como, por ejemplo, las escalas MMS y BREF; escalas de evaluación del estado de ánimo, tales como, por ejemplo, la escala de Hamilton y la escala MADRS y las escalas de calidad de vida, tales como, por ejemplo, las escalas Goetz, CAPIT, CAPSIT y Marconi.

55 Métodos para evaluar la eficacia de un tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, preferentemente para evaluar la reducción o el alivio de los síntomas motores asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Los ejemplos de métodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, la evaluación de la presentación de un síndrome parkinsoniano (lo que incluye la presentación de uno o más de los síntomas siguientes: temblor en reposo, acinesia, rigidez, depresión, dolor articular, distonía, anosmia, trastornos de la deglución, cansancio anormal, sensación de vibración, respuesta a levodopa...); obtención de imágenes neurológicas; obtención de imágenes de la función cerebral por exploración PET y DAT.

60 En una modalidad de la invención, el sujeto se ha diagnosticado con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos desde hace menos de 10 años, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 años, preferentemente menos de 2 años, con mayor preferencia menos de 1 año.

65 En una modalidad de la invención, el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

En una modalidad de la invención, el sujeto tiene una predisposición genética o familiar a una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

5 En una modalidad de la invención, el sujeto tiene una predisposición genética a la EP. Los ejemplos de predisposiciones genéticas a la EP incluyen, sin limitación, mutaciones del gen PARK6 o mutaciones del gen PINK1. En una modalidad, la predisposición genética es una mutación autosómica recesiva. Preferentemente, el sujeto tiene una mutación autosómica recesiva del gen PARK6 o del gen PINK1.

10 En una modalidad de la invención, el sujeto está afectado, preferentemente, se diagnostica con una variante de aparición temprana de la EP. Preferentemente, dicha variante de aparición temprana de la EP es un parkinsonismo ligado al gen PARK6 autosómico recesivo o un parkinsonismo ligado al gen PINK1 autosómico recesivo.

15 En una modalidad de la invención, el sujeto presenta una predisposición no genética a una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos. Los factores de riesgo no genéticos para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos incluyen, pero no se limitan a, la exposición a metales pesados, tales como, por ejemplo, plomo, manganeso o cobre; exposición a pesticidas tales como, por ejemplo, rotenona o paraquat; exposición a contaminantes; exposición a herbicidas, tales como, por ejemplo, Agente Naranja; exposición a sustancias tóxicas, tal como, por ejemplo, MPTP.

20 En una modalidad, dicho síndrome parkinsoniano es un síndrome parkinsoniano degenerativo o un síndrome parkinsoniano secundario irreversible.

25 Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos incluyen, pero no se limitan a, EP, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal o demencia de cuerpos de Lewy.

En una modalidad de la invención, el sujeto es un mamífero y preferentemente un humano.

En una modalidad de la invención, el sujeto es una mujer. En otra modalidad de la invención, el sujeto es un hombre.

30 La presente invención se refiere, además, a un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este, en donde dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de un modulador de la concentración intracelular de cloro.

35 La presente invención se refiere, además, a un método para prevenir, reducir o aliviar los síntomas asociados con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este, en donde dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de un modulador de la concentración intracelular de cloro.

40 En una modalidad de la invención, el método de tratamiento comprende administrar al sujeto la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención.

En una modalidad de la invención, el método es para el tratamiento de los síntomas conductuales y/o cognitivos de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

45 En otra modalidad, el método de la invención es para el tratamiento de síntomas/defectos sinápticos de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

50 La presente invención se refiere, además, a un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos mediante la inhibición de la importación de cloro en neuronas en un sujeto que necesita de este, que comprende administrar al sujeto que necesita de esto una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto que inhibe la importación de cloro en las neuronas mediante la antagonización del cotransportador NKCC.

55 La presente invención se refiere, además, a un método para inhibir la importación de cloro en las neuronas de un sujeto que necesita de esto afectado por una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto que inhibe la importación de cloro en las neuronas mediante la antagonización del cotransportador NKCC.

60 La presente invención se refiere, además, a un método para disminuir la fuerza de conducción del GABA en un sujeto que tiene una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.

Breve descripción de las figuras

65 Las figuras 1A y B muestran registros por fijación de voltaje de las corrientes postsinápticas espontáneas GABAérgicas (sPSC, por sus siglas en inglés, del GABAA) en neuronas espinosas medianas (MSN) del cuerpo estriado en ratones con el gen Pink 1 anulado (VH = +10 mV). El lado derecho de estas figuras muestra los efectos de la aplicación de bumetanida

a 10 μ M durante 15-30 min. En A y B, las partes subrayadas de los trazos (1) se muestran a una velocidad más rápida (2).

5 La figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de la bumetanida en la carga de corriente total transmitida por todos los eventos del GABAA.

La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de la bumetanida en el porcentaje de la carga de corriente total transmitida por los eventos gigantes (> 200 pA) y basales del GABAA (lo que excluye los gigantes y las ráfagas).

10 La figura 4 es un gráfico que muestra la distribución de eventos de GABAA gigantes antes de (blanco) y durante (negro) la aplicación de bumetanida a 10 μ M y durante 15-30 min.

EJEMPLO

15 La presente invención se ilustra además mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1:

Material

20 Todos los fármacos o productos químicos se compraron a Sigma-Aldrich.

Métodos

25 Animales y cirugía

El ratón con el gen Pink 1 anulado (Pink1 -/-) es un modelo genético de la enfermedad de Parkinson.

30 Los ratones mutantes Pink1 -/- de ambos sexos a la edad de 5-7 meses se perfundieron intracardialmente con la solución de colina (ver más abajo) a 4 °C y se sacrificaron por decapitación con anestesia por halotano. Se cortaron, con un ángulo de $10 \pm 2^\circ$, cortes parasagitales oblicuos (380 μ m de espesor) para obtener el corte de ganglio basal (BGS, por sus siglas en inglés) como se describió en (Beurrier y otros, 2006). Para el procedimiento de corte, la solución oxigenada enfriada con hielo contenía (en mM) 110 de colina, 2,5 de KCl, 1,25 de NaH₂PO₄, 7 de MgCl₂, 0,5 de CaCl₂, 25 de NaHCO₃, 7 de glucosa. Durante el período de recuperación, se colocaron los BGS a temperatura ambiente con líquido cerebroespinal artificial estándar (ACSF, por sus siglas en inglés) saturado con O₂ al 95 %/CO₂ al 5 % y que contenía (en mM): 126 de NaCl, 3,5 de KCl, 1,2 de NaH₂PO₄, 1,3 de MgCl₂, 2 de CaCl₂, 25 de NaHCO₃, 11 de glucosa.

Electrofisiología

40 Todos los registros se realizaron a 32 °C. Las células se visualizaron con óptica de interferencia diferencial infrarroja (Axioskop2, Zeiss). Para los registros por fijación de voltaje de célula completa de las corrientes GABAA postsinápticas, la pipeta (6-10 M Ω) contenía (en mM): 128,5 de K-gluconato, 11,5 de KCl, 1 de CaCl₂, 10 de EGTA, 10 de HEPES, 2,5 de MgATP y 0,3 de NaGTP, pH 7,32, 280 mOsm. Las soluciones de pipeta KGlu dieron un potencial de inversión para el cloro cercano a -63 mV a 35 °C. Se añadió biocitina (Sigma, 5 mg/ml) a la solución de la pipeta y se corrigió la osmolaridad cuando fue necesario. Realizamos registros de fijación de membrana en configuración de celda completa mediante el uso de la interfaz Digidata 1344A, el amplificador Multiclamp 700A y el software PClamp8 (Axon Instruments, Foster City, CA). Identificamos las neuronas espinosas medianas (MSN) durante los registros basado en su rectificación típica durante las etapas de hiperpolarización y su retraso en el disparo en respuesta a las etapas de despolarización. Las MSN se identificaron, además, por sus características morfológicas después de la sesión de registro (ver inmunocitoquímica). Medimos las corrientes espontáneas de GABAA (sPSC de GABAA) de las MSN en modo de fijación de voltaje en el potencial de inversión para eventos glutamatérgicos (+10 mV) (Cossart y otros, 2000). Estas corrientes se almacenaron en Pclamp8 (Axon Instruments, Foster City, CA, EE.UU.) y se analizaron fuera de línea con el programa Mini Analysis (Synaptosoft 6.0, CA, EE.UU.), Clampfit 9.2, Origin 5.0 y Autosignal 1.7 para determinar la frecuencia y la amplitud de las sPSC de GABAA. Todas las corrientes detectadas se inspeccionaron visualmente después para rechazar los eventos con artefactos. Como se publicó anteriormente (Dehorter y otros, 2009), definimos como "gigante" cualquier sPSC de GABAA individual con una amplitud superior a 200 pA, ya que dichas sPSC rara vez se registraron en MSN de tipo salvaje (en promedio solo nueve eventos por celda, ver Resultados).

55 Definimos como una ráfaga un mínimo de cinco sPSC asociadas con una elevación de la línea inicial. Se requirieron más de cinco eventos gigantes y tres ráfagas durante el análisis de tres minutos para que el patrón se considerara "oscilatorio". La carga de corriente se calculó automáticamente mediante el software Mini Analysis como el valor del área bajo la curva (se toman los puntos temporales de inicio, pico y caída como referencias para cada evento).

60 Tratamiento con bumetanida

Se registraron las sPSC de GABAA de las MSN identificadas antes y durante la aplicación de la Bumetanida en el baño. La bumetanida se aplicó en el baño a una concentración final de 10 µM y su efecto fue estable después de 15 min de tratamiento.

5 Análisis estadístico

Para la comparación estadística de los datos se realizaron pruebas t pareadas. Las barras de error indican SEM. ***P<0,001; ns (no significativo).

10 Resultados

De conformidad con nuestros resultados anteriores, las corrientes GABAérgicas gigantes (GGC) estuvieron presentes en el 50 % de las MSN de ratones con el gen Pink1 anulado de 5-7 meses de edad (n = 10/20). Una carga de corriente total alta (566 ± 74 nA.ms) debido a la presencia de numerosas GGC que se producen individualmente o en ráfagas caracterizaron este patrón de gigantes, como se describió anteriormente (Dehorter y otros, 2012). Las sPSC de GABAA gigantes individuales tenían una amplitud alta (371 ± 31 pA; intervalo: 201-770 pA, n = 237 eventos) y una frecuencia alta (0,21 ± 0,05 Hz) (Fig. 1A-B izquierda). Cuando se presentaron (n = 9/10 MSN), las ráfagas de sPSC de GABAA tuvieron una frecuencia media intraráfagas de 4,1 ± 0,7 Hz y una amplitud media de 58,6 ± 9 pA (n = 63 ráfagas) (Fig. 2-3 izquierda). Los eventos gigantes (individuales o en ráfaga) representaron el 38 ± 5 % de la carga de corriente total. La actividad basal inter GGC representó 62 ± 5 % de la carga de corriente total (Fig. 4). En el 50 % restante de las MSN de Pink1 anulado (n = 10/20), las sPSC de GABAA tenían un patrón tónico, como se describió anteriormente (Dehorter y otros, 2012).

La bumetanida (10 µM), aplicada durante 15-30 min, bloqueó el patrón gigante que se reemplazó por un patrón tónico de sPSC de GABAA de frecuencia baja (2,9 ± 0,5 Hz) y amplitud baja (36 ± 4 pA). Este efecto se observó en todas las MSN de Pink1 anulado que muestran sPSC de GABAA gigantes (n = 10/10 MSN). Las sPSC de GABAA gigantes individuales todavía estaban presentes durante la secuencia de tres minutos analizada (42 frente a 237) pero las ráfagas desaparecieron totalmente (Fig. 1A-B derecha, 2-4). La bumetanida disminuyó la carga de corriente total media en un 49 % a 290 ± 70 nA.ms (P = 0,0002). Las pocas sPSC de GABAA gigantes individuales tenían una amplitud media más baja (338,2 ± 22,5 pA; intervalo, 203-593 pA; n = 42 eventos, P = 0,01) y una frecuencia media más baja (0,10 ± 0,05 Hz; P = 0,02) que las sPSC de GABAA gigantes de las mismas MSN antes de la bumetanida. Las sPSC de GABAA gigantes representaron 11,7 ± 3,9 % de la carga de corriente total (P = 0,0003 en comparación con antes de la bumetanida). En consecuencia, los eventos basales entre gigantes representaron el 90 ± 3 % de la carga de corriente total (P = 0,0003 en comparación con antes de la bumetanida) (Fig. 3).

35 Corrientes gigantes espontáneas registradas en ratones con el gen Pink 1 anulado: un modelo genético de la enfermedad de parkinson. Registros de fijación de voltaje de las sPSC de GABAA con electrodos rellenos con CsGlu (VH = + 10 mV).

Los resultados se resumen en la Tabla 1:

		CTL	Bume
	AREA TOTAL (pA.ms)	Media	566
		SE	74
	Patrón tónico		
	Frecuencia (Hz)	Media	4,1
		SE	0,7
	Amplitud (pA)	Media	58,6
		SE	9,0
	Patrón de gigantes		
	área de patrón de gigantes (% del área total)	Media	38,3
		SE	5,2
	n de gigantes (>200 pA)	Media	30,8
		SE	8,7
	Frecuencia de gigantes	Media	0,21
		SE	0,05
	Amplitud de Gigantes (pA)	Media	371
		SE	31
	n de ráfagas	Media	7,4
			0,2

Los resultados que obtuvimos indican que existe un patrón único de corrientes gigantes en el modelo genético PINK1 de la enfermedad de Parkinson. Este patrón es indicativo y relevante para el Parkinson ya que se bloquea por intervenciones que en pacientes con Parkinson mejoran el síndrome y el comportamiento acinético (Dehorter y otros J Neurosci. 2009 Jun 17;29(24):7776-87 y J Neurosci. 2012 Dic 12; 32(50):18047-53). Por lo tanto, la estimulación eléctrica de frecuencia alta del núcleo subtalámico y la L Dopa alivian este patrón (Dehorter y otros 2012). Además, encontramos sincronizaciones excesivas similares en la neocorteza. Por lo tanto, este patrón que no se observa en los registros de neuronas espinosas medianas vírgenes apareadas según la edad proporciona una marca distintiva de la enfermedad de Parkinson. Las aplicaciones de bumetanida bloquean estas corrientes gigantes, lo que sugiere por completo que el cotransportador de cloro Bumetanida, un inhibidor específico del NKCC1, se involucra en su generación y su bloqueo reducirá el comportamiento acinético asociado.

Ejemplo 2: Estudio clínico del Paciente 1

Método

Una mujer de 66 años de edad, que padece de un historial de 10 años de la enfermedad de Parkinson se incluyó en un ensayo abierto que evaluó los efectos antiparkinsonianos de la bumetanida. Ella dio su consentimiento informado para participar. La paciente cumplió con los criterios modificados de Queen's Square Brain Bank de la enfermedad de Parkinson (Berardelli y otros, 2013). Ella tenía un hipotiroidismo tratado con levotiroxina. La enfermedad de Parkinson se encontraba en la etapa de fluctuación motora y discinesia. Los períodos OFF (mala movilidad) duraron un promedio de 25-50 % del tiempo que estuvo despierta. La discinesia fue leve e intermitente. No existía deterioro marcado del equilibrio o deterioro cognitivo.

Los resultados de las pruebas de laboratorio (potasio = 3,9 mmol/l) y la electrocardiografía (ECG) fueron normales.

El tratamiento antiparkinsoniano consistió en: L-DOPA 1,200 mg/d (7 ingestas/d), ropinirol 4 mg/d, rasagilina 1 mg/d, tolcapona 300 mg/d. Además, recibió mianserina, citalopram y alprazolam para la ansiedad y la depresión concomitantes.

La bumetanida se tituló progresivamente hasta 3 mg/d (una vez al día), se recibió durante un mes. Después de verificar la buena tolerabilidad del tratamiento, la bumetanida se aumentó a 5 mg/d (una vez al día) y se recibió durante otro mes.

La paciente se evaluó antes, 1 mes y 2 meses después del inicio del tratamiento con bumetanida. En cada visita, se le preguntó a la paciente si se habían producido cualesquiera efectos secundarios desde la última visita. Se realizó una Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) antes y después de 2 meses de tratamiento en la etapa OFF (la paciente llegó a las 3 pm, no había tomado fármacos antiparkinsonianos durante 4 horas, y se confirmó que se encontraba en su peor etapa OFF diaria). El tratamiento antiparkinsoniano se mantuvo sin cambios durante el estudio.

Resultados

No se informaron efectos secundarios a lo largo de los 2 meses de tratamiento con bumetanida. El potasio al final del estudio fue de 3,8 mmol/l. No hubo empeoramiento de la discinesia.

Después de 2 semanas de recibir bumetanida a la dosis de 5 mg/d, la paciente y su cuidador observaron una mejoría marcada de la condición motora con síntomas de la enfermedad de Parkinson menos graves en el tiempo OFF y una reducción de la duración del tiempo OFF (menos del 25 % del tiempo que estuvo despierta). La paciente y el cuidador evaluaron la mejoría general en aproximadamente el 30 %.

La puntuación de gravedad motora de la UPDRS (III) en la etapa OFF (29 después de 2 meses de tratamiento con bumetanida, las últimas cuatro semanas a 5 mg/d, en comparación con 44 antes del tratamiento) mejoró en un 34 %. La evaluación de las actividades de la vida diaria (UPDRS II) en la condición peor mejoró en un 40 % (UPDRS II OFF = 30 al inicio del estudio frente a 18 al final del estudio) y se mantuvo sin cambios (0) en la condición mejor.

Conclusiones

La bumetanida, recibida durante 2 meses (el último mes a una dosis de 5 mg/d) se toleró bien en una paciente con enfermedad de Parkinson en la etapa de fluctuación motora. La paciente y el cuidador observaron una mejoría marcada del parkinsonismo. La mejoría se confirmó por una disminución del 34 % en la puntuación motora UPDRS (III) en la etapa OFF y por una disminución del 40 % en la evaluación de las actividades de la vida diaria (UPDRS II) en la condición peor.

Ejemplo 3: Estudio clínico del Paciente 2

Método

Un hombre de 52 años de edad, con un historial de 8 años de la enfermedad de Parkinson se incluyó en un ensayo abierto que evaluó los efectos antiparkinsonianos de la bumetanida. Los períodos OFF (mala movilidad) duraron un promedio de

25-50 % del tiempo que estuvo despierto. La discinesia fue leve y ocasional (menos del 25 % del tiempo que estuvo despierto). No existía deterioro marcado del equilibrio o deterioro cognitivo.

Los resultados de las pruebas de laboratorio (potasio = 4,1 mmol/l) y el ECG fueron normales.

5

El tratamiento antiparkinsoniano consistió en: L-DOPA 625 mg/día (5 tomas/día), entacapona 1,000 mg/día, ropinirol 12 mg/día.

10

Bumetanida: se tituló progresivamente hasta 3 mg/día (una vez al día), se recibió durante un mes. Después de verificar la buena tolerabilidad del tratamiento, se aumentó la bumetanida a 5 mg/día (una vez al día) y se administró durante otro mes.

15

Los pacientes se evaluaron antes, 1 mes y 2 meses después del inicio del tratamiento con bumetanida. En cada visita, se le preguntó al paciente si se habían producido cualesquiera efectos secundarios desde la última visita. Se realizó una Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) antes y después de 2 meses de tratamiento en una etapa OFF práctica (el paciente llegó por la tarde, no había tomado fármacos antiparkinsonianos durante 4 horas, y se confirmó que estaba en la etapa OFF). El tratamiento antiparkinsoniano se mantuvo sin cambios durante el estudio.

20

Resultados

Aparte de una leve polaquiuria, no se informaron efectos secundarios durante los 2 meses completos del tratamiento con bumetanida. El potasio al final del estudio fue de 3,7 mmol/l.

25

La puntuación de gravedad motora UPDRS (III) en la etapa OFF (11 después de 2 meses de tratamiento con bumetanida, las últimas cuatro semanas a 5 mg/d, en comparación con 25 antes del tratamiento) mejoró en un 56 %. La evaluación de las actividades de la vida diaria (UPDRS II) en la condición peor mejoró en un 33 % (UPDRS II OFF = 15 al inicio del estudio frente a 10 al final del estudio) y se mantuvo sin cambios en la condición mejor (2 frente a 3).

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad eficaz de bumetanida para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos en un sujeto que necesita de este.
2. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además uno o más agentes activos para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o los efectos secundarios de dicho(s) agente(s) activo(s).
- 10 3. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde una cantidad eficaz terapéuticamente de la composición se administra antes de, concurrente con o posterior a otro(s) agente(s) activo(s) para el tratamiento de los síndromes parkinsonianos y/o los efectos secundarios de dicho(s) agente(s) activo(s).
- 15 4. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos es la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal o demencia de cuerpos de Lewy.
- 20 5. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sujeto está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.
- 25 6. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sujeto se diagnostica con una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos.
- 30 7. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el sujeto presenta una predisposición genética a una enfermedad neurodegenerativa con síndromes parkinsonianos, preferentemente una mutación del gen PARK6.
- 35 8. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sujeto está afectado, preferentemente diagnosticado, con una variante de aparición temprana de la enfermedad de Parkinson, con mayor preferencia un parkinsonismo ligado al gen PARK6 autosómico recesivo.
9. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la bumetanida se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg.
10. La composición para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la bumetanida se administra a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, preferentemente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 5 mg/día.

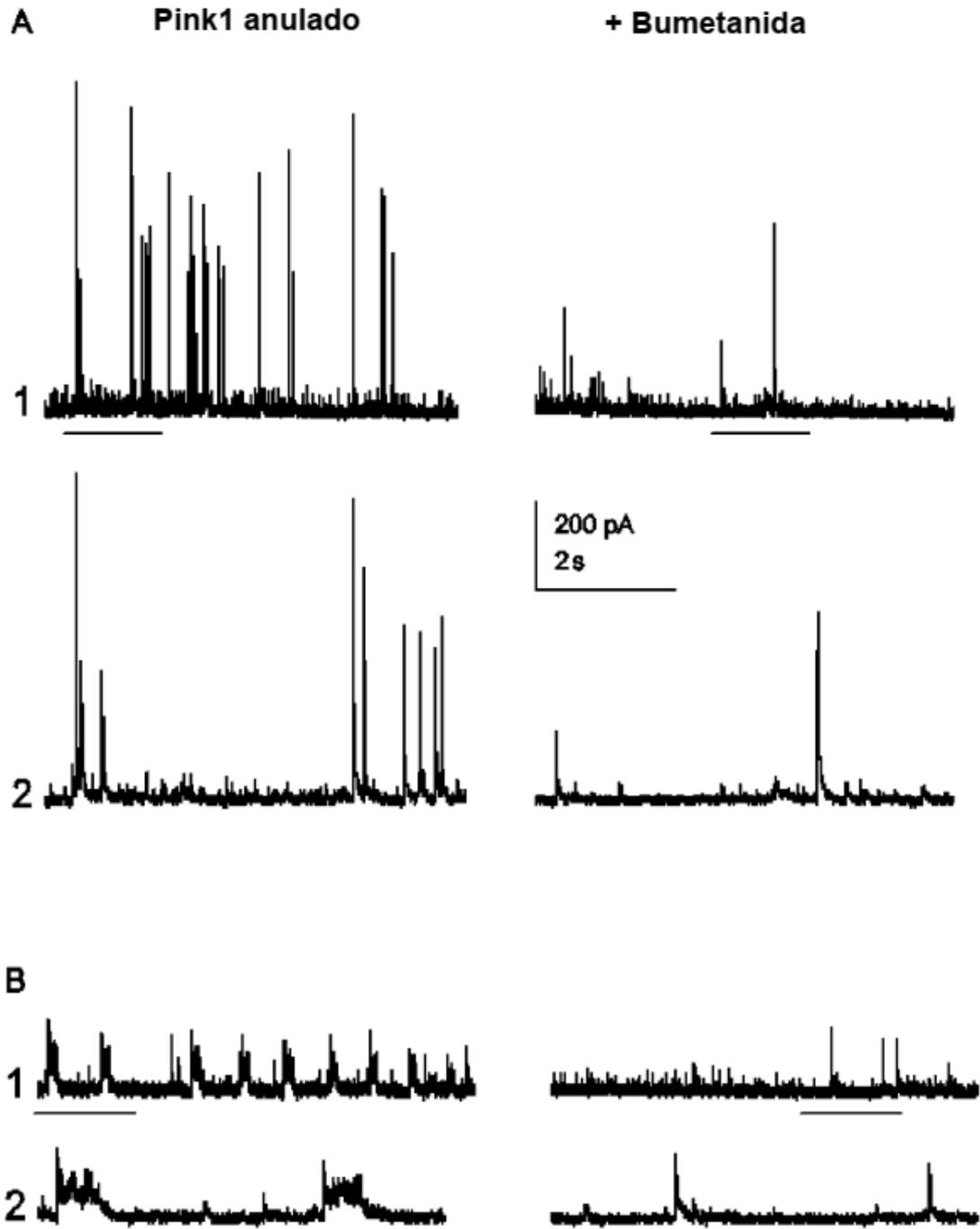


FIG. 1

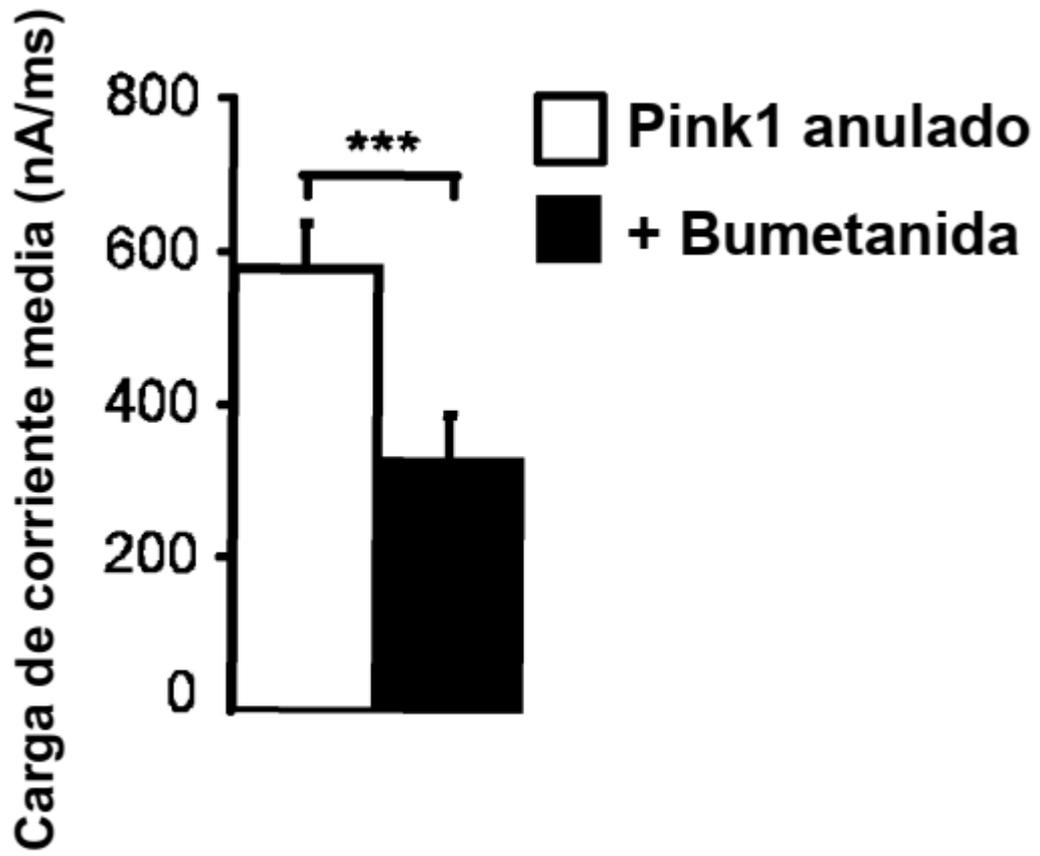


FIG. 2

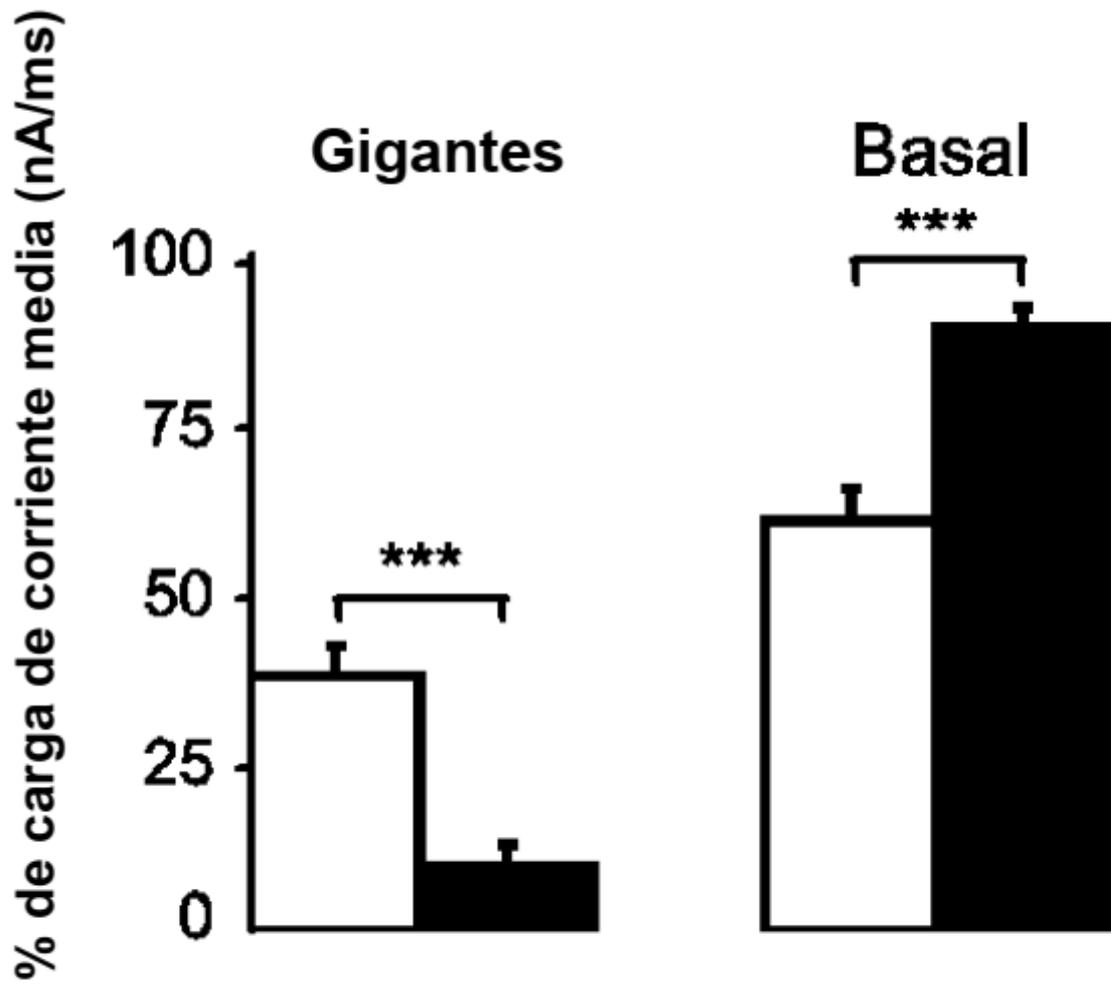


FIG. 3

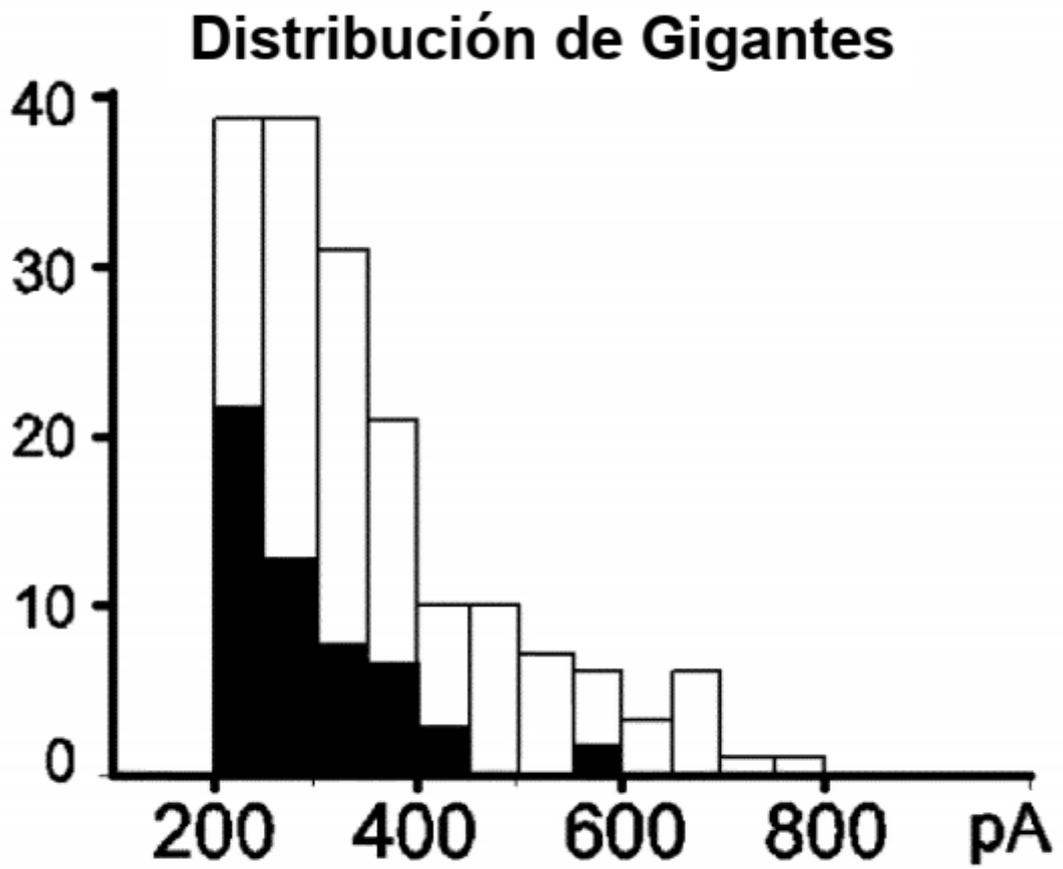


FIG. 4