



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 279 248**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04007177 .1**

⑯ Fecha de presentación : **25.03.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1579859**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

⑭ Título: **Uso de N-(2-aryl-propionil)-sulfonamidas para el tratamiento de lesiones de la médula espinal.**

⑮ Titular/es: **DOMPE' pha.r.ma S.p.A.**
Via Campo di Pile
67100 L'Aquila, IT

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.08.2007**

⑯ Inventor/es: **Bertini, Riccardo y
Colotta, Francesco**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.08.2007**

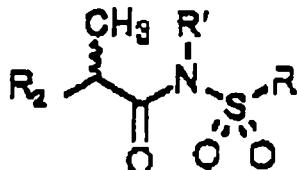
⑯ Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Uso de N-(2-aryl-propionil)-sulfonamidas para el tratamiento de lesiones de la médula espinal.

5 La presente invención se refiere al uso de N-(2-aryl-propionil)-sulfonamidas de la formula general (I):



15 (I)

en la que

20 R_2 es un grupo arilo,

25 R es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, trifluorometilo, ciclohexilo, o-tolilo, 3-piridilo, 2-piridil-etilo, p-ciano-fenilmetilo, p-aminofenilmetilo, 3-ciano-1-propilo, 4-aminobutilo, un grupo alcoxietileno $CH_3-(CH_2)_{n_i}(OCH_2CH_2)_{m_i}-$ en el que n_i es cero o 1 y m_i es un número entero comprendido entre 1 y 3, o un grupo $P_1P_2N-CH_2-CH_2-$ en el que P_1 y P_2 son de manera independiente H, alquilo C_1-C_3 , benciloxi-carbonilo, α -, o β -piridocarbonilo, carboxicarbonilo o carbalcoxicarbonilo, o P_1 y P_2 cuando se juntan con el átomo de N al cual están enlazados forman un resto ftalimido, piperidino, morfolino;

30 R' es H o grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente hidrógeno, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones de la médula espinal.

Antecedentes de la invención

35 La lesión de la médula espinal (SCI) es una de las afecciones más frustrantes en neurología y medicina. La amplia mayoría de pacientes de SCI es joven, y la mayor parte de supervivientes de lesiones importantes se enfrenten a la perspectiva de una recuperación limitada y a un incapacidad permanente. La incidencia de nuevos casos de SCI es elevada, excediendo los 12.000 nuevos casos por año de paraplejía o quadriplejía en los Estados Unidos (Sekhon L. y col. *Spine* 26, S2-S12, 2001). Sin embargo, con una gestión mejorada, el índice de mortalidad de SCI ha caído espectacularmente. Como resultado, la incidencia de pacientes discapacitados con SCI se aproxima en la actualidad a 200.000 únicamente en los Estados Unidos. Se siente especialmente la necesidad de una intervención efectiva aguda, tanto para limitar el número de pacientes permanentemente paralizados y para dar una esperanza real a los nuevos lesionados.

45 El tratamiento actual de la SCI se limita a una terapia con dosis elevadas de glucocorticoides, que se usa únicamente cuando se administra en horas desde la lesión (Bracken M.B. y col. *The New England Journal of Medicine* 322, 1405-1411, 1990). Los mecanismos por los cuales los esteroides ejercen sus efectos moderadamente beneficiosos no están claros, aunque se piensa que se pueden atribuir generalmente a los efectos protectores de la peroxidación de lípidos. Sin embargo, la metilprednisolona suprime la rotura de membranas y neurofilamentos inhibiendo la peroxidación 50 de lípidos de la médula espinal dañada (Braughler J.M. y col. *J. Neurosurg* 67, 102-105, 1987). Por tanto, a pesar de la inadecuación fundamental, el tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides sigue siendo la única terapia disponible para SCI.

55 Se sabe en la actualidad que la patogénesis de SCI implica citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral (TNF), la expresión del cual contribuye a la muerte neuronal tras SCI (Beattie M.S. y col. *Progress in Brain Research* 137, 37-47, 2002) y la infiltración de leucocitos. Por tanto, la SCI da como resultado tanto una lesión primaria, caracterizada por la interrupción de la estructura neural y vascular, y una cascada de procesos secundarios que de manera secundaria conllevan la pérdida adicional de tejido. Se piensa que la inflamación postraumática, caracterizada por la acumulación de microglía y leucocitos activados, contribuye a la patogénesis secundaria (Mautes A.E.M. y col. *Physical Therapy* 80, 673-687, 2000). Las estrategias dirigidas al bloqueo del influjo de neutrófilos o macrófagos y a la inhibición de la capacidad secretora de los macrófagos en la médula espinal lesionada han dado como resultado la neuroprotección y la mejora en la función locomotora (Giulian D. y col. *Ann. Neurol.* 27, 33-42, 1990; Taoka Y. y col. *Neuroscience* 79, 1177-1182, 1997).

65 Por tanto, de acuerdo con el conocimiento disponible, la inhibición selectiva de la quimiotaxis inducida por la interleuquina-8 (CXCL8) no es condición suficiente para la protección de SCI. De hecho, la bibliografía científica identifica numerosos factores implicados en la etiología de SCI, entre otros factores, la CXCL8 no aparece ciertamente como el más importante. Por ejemplo, Taoka Y. y col. (*Journal of Neurotrauma* 18, 533-543, 2001) informan

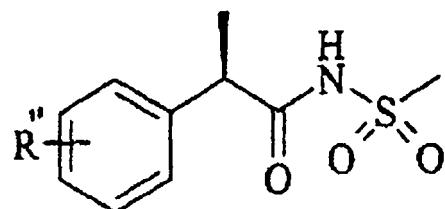
que la leucocitopenia e inhibición de la formación de leucocitos por administración de un anticuerpo monoclonal de anti-P-selectina, un bloqueante específico de la adhesión de los leucocitos, reduce de forma significativa las perturbaciones motoras observadas después de SCI. Además, la investigación reciente ha demostrado elevados niveles de mediadores inflamatorios, incluyendo interleuquina-2, interleuquina-6, el receptor de la interleuquina-2 soluble y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) en pacientes con SCI a largo plazo, como factores patogénicos posibles del retraso de la recuperación funcional (Segal J.L. y col. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 78, 44-47, 1997). Parece que, a partir de los datos de la bibliografía, parece necesario un inhibidor específico de la respuesta inflamatoria o, al menos, de la formación de leucocitos, para la inhibición de SCI.

10 Las N-(2-aryl-propionil)-sulfonamidas de la fórmula general (I) anterior se describen en el Documento EP 1123276 y en la Solicitud de Patente Europea EP 04101202.2. Se informa que las sulfonamidas descritas en dichos documentos son útiles, por ejemplo por ejemplo, para la prevención y tratamiento del daño tisular debido a la formación exacerbada de neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos PMN) en los emplazamientos inflamatorios.

15 **Descripción de la invención**

Se ha encontrado en la actualidad, de forma sorprendente, que dichas sulfonamidas de fórmula (I), y particularmente las sulfonamidas de fórmula (Ia)

20



25

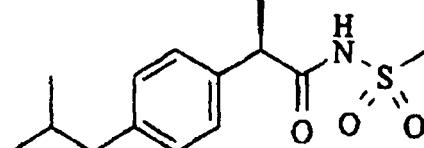
30 (Ia)

en la que R'' representa entre uno y tres sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados entre hidrógeno, átomos de halógenos, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, hidroxilo, aciloxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, acilamino C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, benzoilo, 4-(2-metil-propil)-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 2-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenilo], 5-benzoil-tien-2-il, 4-tienol-fenilo, halogenoalquilsulfoniloxi C₁-C₂, que son efectivos en la protección del daño funcional por SCI.

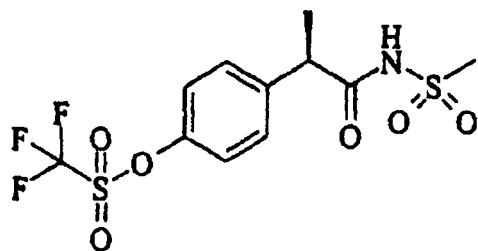
35 R'', en los compuestos de fórmula (Ia), preferiblemente representa hidrógeno, 4-isobutilo, 3-benzoilo, 4-trifluorometanosulfoniloxi.

40 La protección del daño funcional por SCI se ha demostrado en un modelo experimental en ratas, descrito en detalle más adelante en el presente documento, usando dos compuestos representativos de fórmula (I), más exactamente el compuesto de fórmula (II) y su sal de lisina (L-lisina o DL-lisina), y el compuesto de fórmula (III). Se encontró que 45 ambos compuestos eran muy activos en este modelo *in vivo*.

50



55



(II)

(III)

60

El compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) también reducen la lesión tisular, evaluada como la extensión de la cavidad post-traumática, la apoptosis de los oligodendrocitos, y la infiltración de leucocitos.

65

La invención se ilustra en el siguiente Ejemplo.

ES 2 279 248 T3

Ejemplo

5 Ratas adulta Sprague-Dawley (hembra) que pesaban 240-260 g se mantuvieron en las instalaciones del animalario en condiciones de alojamiento convencionales de (22 ± 2°C, 65% de humedad, iluminación artificial de 06:00-20:00 h). Tenían disponible a voluntad alimento seco convencional y agua.

10 Se indujo SCI en las ratas como se había informado previamente (Gorio A. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 9450-9455, 2002). El aparato lesionador estaba controlado por ordenador, y libre de la influencia de la fuerza de gravedad. La fuerza aplicada fue de 1N por 1 segundo.

15 10 Se evaluó la recuperación de la paralización de la extremidad impidiada mediante el “ensayo de locomoción libre” realizado 24 horas, 4, 7, 11, 15, 19 y 27 días tras SCI.

15 15 El “ensayo de locomoción libre” permite la detección del posicionamiento del pie y la rotación de la articulación. La calidad de la recuperación funcional se expresa de manera cuantitativa de acuerdo con la “escala BBB” desarrollada en la Universidad de Ohio. Dicho ensayo permite la cuantificación de los déficits de la libre locomoción de la extremidad trasera de la rata observando sus movimientos en un espacio abierto libre de obstáculos.

20 20 0 - rata lesionada que no puede mover ninguna de sus extremidades

1 - pequeño movimiento en una articulación (cadera o rodilla)

De 2 a 6 - movimiento en extensión progresiva a tres articulaciones

25 25 7 - buen movimiento de las tres articulaciones

8 - los animales caminan sin soporte plantar del peso

30 30 De 9 a 11 - los animales caminan de ocasional a progresivamente frecuente con soporte plantar del peso

12 - coordinación ocasional de las extremidades traseras y delanteras en la deambulación

35 35 De 13 a 14 - coordinación progresiva con las extremidades delanteras

40 40 15 - soporte plantar del peso consistente, y coordinación durante la deambulación; movimientos ocasionales de los dedos durante el avance

45 45 De 16 a 18 - Tendencia progresiva a los movimientos de los dedos, y la cola se mantiene baja durante la deambulación

45 45 19 - la posición del pie es correctamente paralela al cuerpo, y la cola se mantiene baja durante la deambulación

50 50 20 - oscilación lateral y locomoción inestable

45 45 21 - estado normal

50 50 Se determinó la apoptosis de los oligodendrocitos a la altura del fascículo del gracilis y cuneatus (3 mm en dirección rostral desde el emplazamiento de la contusión de la lesión) 28 días tras SCI usando la metodología de la dUTP mediada por la desoxinucleotidiltransferasa terminal y marcado (TUNEL).

55 55 Se estimó cuantitativamente la infiltración de leucocitos mediante células CD68 positivas 1 y 7 días tras SCI.

55 55 Se realizó la extensión de la cavidad post-traumática por técnicas histológicas clásicas 28 días tras SCI.

55 55 Se consideraron los siguientes grupos de animales experimentales

60 60 *Grupo 1* (n = 28) ratas tratadas con solución salina tras SCI

60 60 *Grupo 2* (n = 28) ratas tratadas con el compuesto de fórmula (II) tras SCI

60 60 *Grupo 3* (n = 28) ratas tratadas con el compuesto de fórmula (III) tras SCI

65 65 Los animales se trajeron con solución salina o el compuesto de fórmula (II) (15 mg/kg) por inyección i.v. durante 30 minutos tras SCI, a continuación s.c. cada 2 horas durante las siguientes 6 horas. En los siguientes días, los animales se trajeron s.c. a 8 am y 5 pm hasta el 7º día tras SCI. Los animales se trajeron el compuesto de fórmula (III) (8 mg/kg) por inyección i.v. durante 30 minutos tras SCI, a continuación s.c. 24 horas tras SCI. En los siguientes días, los animales se trajeron s.c. cada 36 horas hasta el 7º día tras SCI.

ES 2 279 248 T3

Los datos se analizaron por ANOVA seguido por el test de la t de Dunnett. Se aceptó una significancia estadística para P<0,05.

Resultados

- 5 Se evaluó el efecto del compuesto de fórmula (II) y del compuesto de fórmula (III) sobre la recuperación funcional (puntuación motora), expresada cuantitativamente de acuerdo con la “escala BBB”, en diferentes momentos tras SCI. La Figura (1) muestra el efecto de (R)-ibuprofen metanosulfonamida, y la Figura (2) muestra el efecto de R-2-[(4'-trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-N-metanosulfonil propionamida. Todos los animales sometidos a SCI resultaron profundamente afectados tras la lesión (puntuación motora de 0 en todos los grupos) y no era evidente una recuperación significativa en el grupo tratado con vehículo (solución salina) hasta el 7º día tras SCI. El tratamiento con el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) promovió significativamente la recuperación funcional de la extremidad tras SCI. La recuperación fue progresiva, siendo el periodo más efectivo entre el 4º y el 11º día tras SCI.
- 10 15 La evaluación inmunohistológica de la infiltración de leucocitos se evaluó en los días 1 y 7 tras SCI. Tal como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de fórmula (II) redujo espectacularmente la infiltración de leucocitos (80% de inhibición) a 24 horas y 7 días tras SCI. Se observó también una inhibición similar en la aparición de leucocitos entras ratas tratadas con el compuesto de fórmula (III) (no se muestran los datos).
- 20 25 30 Se conoce bien que la apoptosis de los oligodendrocitos es un evento crucial durante las primeras etapas tras la lesión traumática de la médula espinal, y que la extensión de la recuperación neurológica también depende de cómo se puede contraatacar o atenuar este proceso. La muerte de los oligodendrocitos causa la desmielinización de los axones dañados por la lesión, perdiendo de esta forma la capacidad de conducir el impulso eléctrico a través del emplazamiento de la lesión. La atenuación farmacológica de la apoptosis de los oligodendrocitos es por tanto un objetivo primario de cualquier tratamiento farmacológico que pretenda estimular la recuperación tras SCI. Tal como se muestra en la Tabla 2, el tratamiento con el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) bloqueó la apoptosis de los oligodendrocitos determinada a 28 días tras SCI [85% y 65% de inhibición tras el tratamiento de ratas con (R)-ibuprofen metanosulfonamida y R-2-[(4'-trifluorometanosulfoniloxi) fenil]-N-metanosulfonil propionamida, respectivamente].
- 35 Finalmente, se investigó el efecto del compuesto de fórmula (II) y del compuesto de fórmula (III) sobre el daño tisular inducido por SCI. Tal como se muestra en la Tabla 3, el tratamientos con los compuestos descritos más arriba redujeron significativamente el daño tisular en el emplazamiento de la lesión, así como la extensión de la cavidad postraumática 28 días tras SCI.

40 TABLA 1

Número de leucocitos infiltrados (media ± DE; n = 8)

45	Tiempo desde SCI	1 día		7 días	
		Solucion salina	Formula (II)	Solucion salina	Formula (II)
50	Epicentro	125±36	24±3 ***	235±54	19±3 ***
	Periferia	56±13	3±1 ***	99±32	4±2 ***

***P<0,001 animales tratados con (R)-ibuprofeno frente a animales tratados con solucion salina

55 TABLA 2

Número de núcleos de oligodendrocito apoptótico

60	Tratamiento	
	Solución salina	14,9±2
	(R)-ibuprofen metanosulfonamida	2,1±1,2*
	R-2-[(4'-trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-N-metanosulfonil propionamida	5,2±3,8*

65 *P<0,05 y ***P<0,001 animales tratados con fármaco frente a animales tratados con solucion salina

ES 2 279 248 T3

TABLA 3

Porcentaje de tejido dañado en el emplazamiento de la lesión (media ± DE; n = 12)

	Tratamiento	Epicentro de la lesión	Volumen de la cavidad
5	Solución salina	39,8±3,9	46,6±3,1
	(R)-ibuprofen metanosulfonamida	48,9±3,0**	58,2±2,9**
10	R-2-[(4'-trifluorometanosulfoniloxi)fenil]-N-metanosulfonil propionamida	49,7±4,2**	60,4±4,3**

*P<0,01 animales tratados con fármaco frente a animales tratados con solución salina

15 Para los objetivos terapéuticos considerados, se pueden preparar las composiciones farmacéuticas adecuadas usando las técnicas y excipientes convencionales, como los que se describen en el "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" Mack Publishing Co., Nueva York, 18^a Ed., 1990.

20 Las composiciones de la invención se administrarán preferiblemente por vía intramuscular, intravenosa, en forma de bolus, dado el carácter de urgencia de la patología a tratar, aunque el resto de rutas de administración no deben excluirse.

25 La dosificación diaria media dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las condiciones del paciente (edad, sexo y peso). La dosis variará generalmente entre 1 o unos pocos mg hasta 1500 mg de los compuestos diariamente, subdivididos opcionalmente en múltiples administraciones. Se pueden administrar también dosis más elevadas gracias a la baja toxicidad de los compuestos de la invención incluso en tratamientos a largo plazo.

30

35

40

45

50

55

60

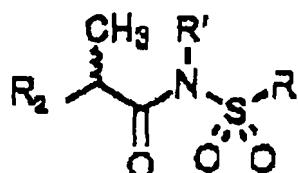
65

REIVINDICACIONES

1. El uso de N-(2-aryl-propionil)-sulfonamidas de la formula general (I):

5

10



15

(I)

en la que

20 R₂ es un grupo arilo,

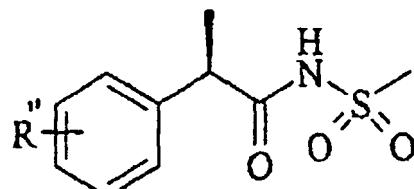
25 R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, trifluorometilo, ciclohexilo, o-tolilo, 3-piridilo, 2-piridil-etilo, p-ciano-fenilmetilo, p-aminofenilmetilo, 3-ciano-1-propilo, 4-aminobutilo, un grupo alcoxietileno CH₃-(CH₂)_{n_i}-(OCH₂CH₂)_{m_i}- en el que n_i es cero o 1 y m_i es un número entero comprendido entre 1 y 3, o un grupo P₁P₂N-CH₂-CH₂- en el que P₁ y P₂ son de manera independiente H, alquilo C₁-C₃, benciloxi-carbonilo, α -, ó β -piridocarbonilo, carboxicarbonilo o carbalcoxicarbonilo, o P₁ y P₂ cuando se juntan con el átomo de N al cual están enlazados forman un resto ftalimido, piperidino, morfolino;

30 R' es H o grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente hidrógeno, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones de la médula espinal.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 de los compuestos de fórmula (Ia)

35

40



(Ia)

45

en la que R'' representa entre uno y tres sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados entre hidrógeno, átomos de halógenos, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, hidroxilo, aciloxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, acilamino C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, benzoilo, 4-(2-metil-propil)-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 2-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenilo], 5-benzoil-tien-2-il, 4-tienol-fenilo, (halogenoalquil(C₁-C₂)sulfoniloxi.

50

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en la que R'' representa hidrógeno, 4-isobutilo, 3-benzoilo, 4-trifluorometanosulfoniloxi.

55

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 compuestos de fórmula (II) y (III).

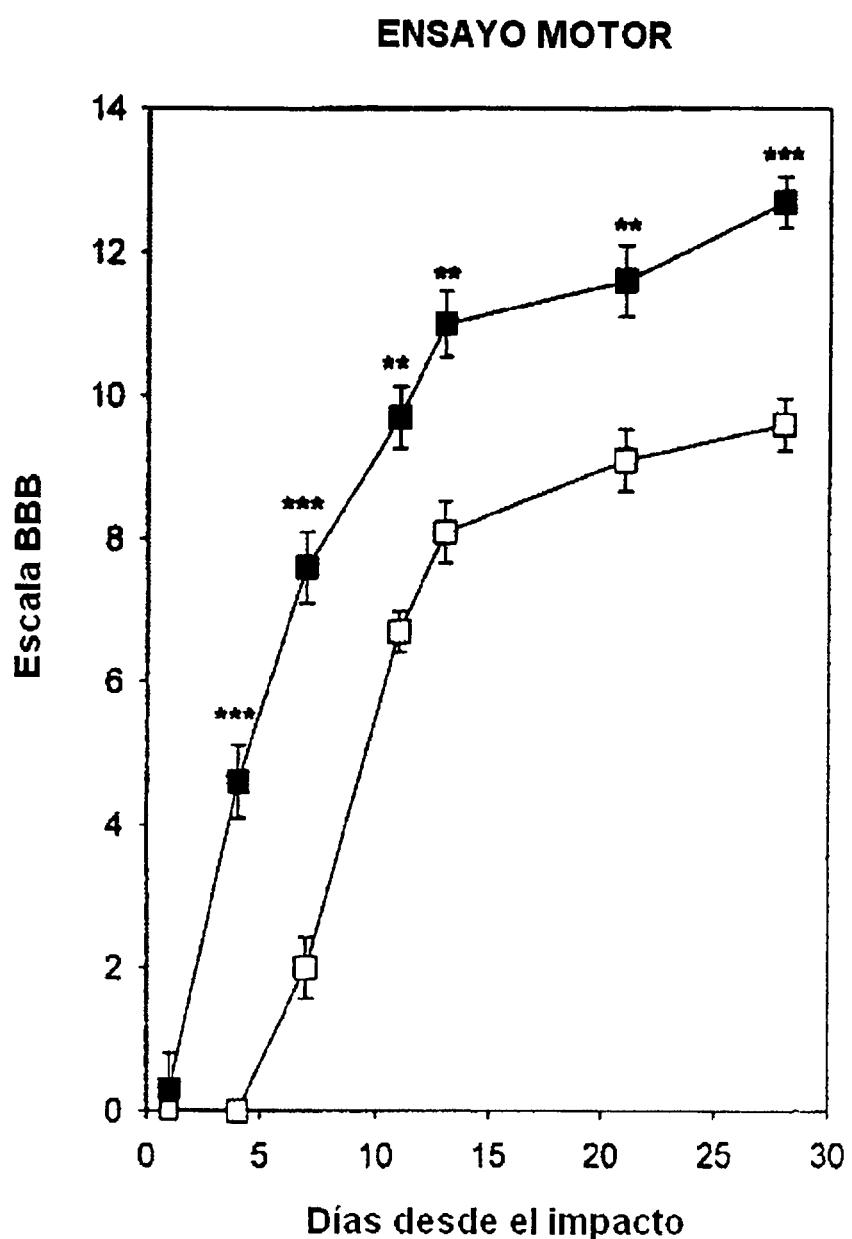
60

65

Figura 1

Formula (II) ■

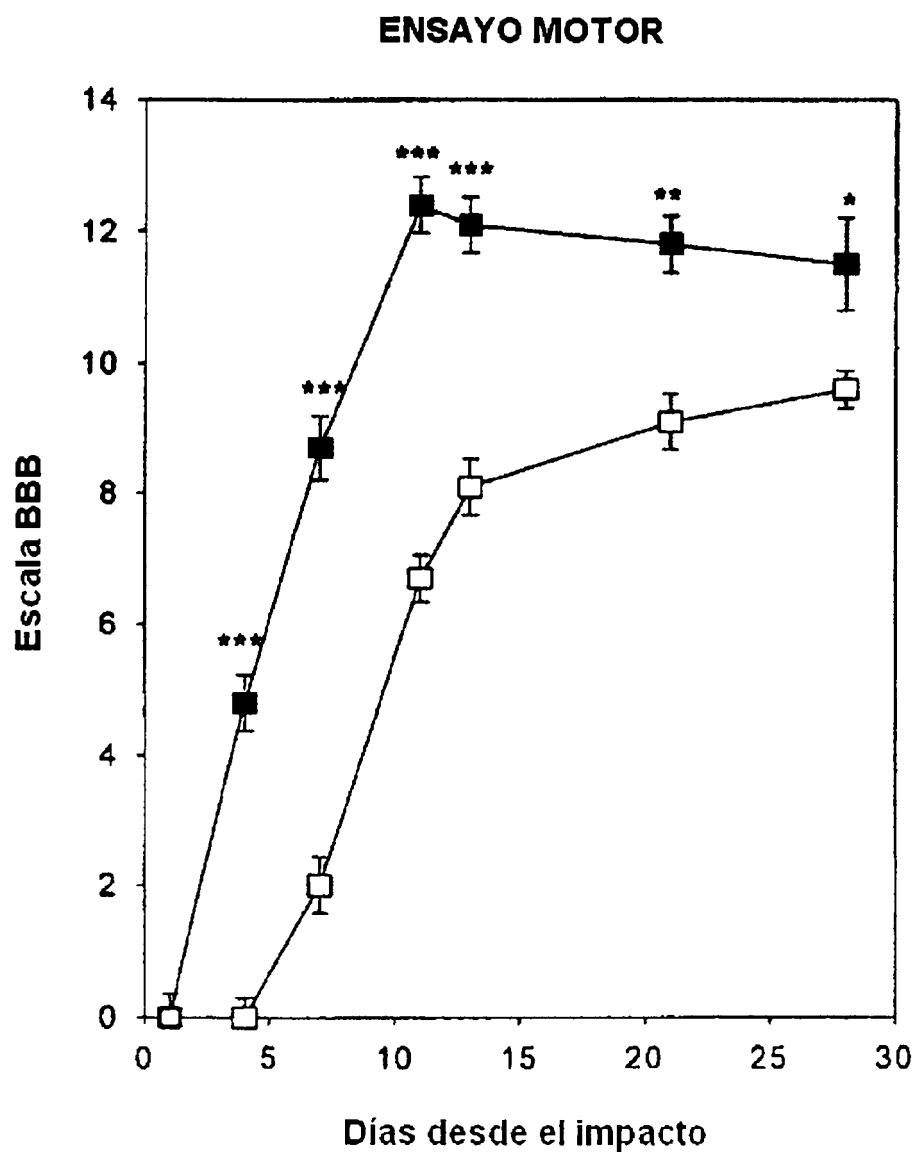
Solución salina □



*** P<0,001 ** P<0,01 animales tratados con (R)-ibuprofen metanosulfonamida frente a animales tratados con vehículo

Figura 2

Formula (II) ■
Solución salina □



*** P<0,001 ** P<0,01 * P<0,01 ratas tratados con R-2-[(4'-trifluorometano sulfoniloxi)fenil]-N-metanosulfonil propionamida frente a ratas tratados con vehículo