



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 911**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5415 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03291024 .2**
86 Fecha de presentación : **25.04.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1470818**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Uso de derivados de fenotiazina piperazina en la fabricación de un medicamento con efectos neuro-protector y/o neurotróficos sobre CNS y/o PNS.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **NEUROFIT S.A.S.**
3 quai Kleber
67000 Strasbourg, FR

72 Inventor/es: **Appert-Colin, Aline y**
Callizot, Noelle

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 272 911 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

Uso de derivados de fenotiazina piperazina en la fabricación de un medicamento con efectos neuroprotector y/o neurotróficos sobre CNS y/o PNS.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un nuevo uso de derivados de fenotiazina piperazina y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento con efectos neuroprotector y/o neurotrófico sobre CNS y/o PNS para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrópico (ALS).

Antecedentes de la invención

Estos compuestos se conocen como drogas mayores tranquilizantes y neurolépticas por sus efectos de aliviar agitación esquizofrénica y comportamiento maniaco. Más particularmente las series de piperazina que incluyen trifluoroperazina, proclorperazina, flufenazina son los compuestos antimicóticos de fenotiazina más potentes. La flufenazina se comercializa bajo el nombre comercial de Moditen® por sus efectos terapéuticos neurolépticos. La flufenazina y su sal de hidrocloreuro o la forma éster de enantato o decanoato ejerce actividad en diversos niveles de la CNS así como también sobre sistemas orgánicos periféricos, lo cual cuenta para su acción antipsicótica y efectos laterales. Evidencia indirecta indica que los efectos antipsicóticos de fenotiazinas están ligadas a su efecto en bloquear dopamina y otros sitios receptores de catecolamina.

WO03/062232 divulga derivados de tiazoles que comprenden radical de fenotiazina usado para el tratamiento de enfermedades neurológicas, tales como ALS.

US6482822 divulga derivados de N-iminometilo amina que comprenden un radical de fenotiazina que tiene una actividad inhibitoria sobre enzimas de sintetasa de NO que producen NO y/o una actividad que atrapa las especies de oxígeno reactivas y pueden producir efectos favorables en el tratamiento de patologías donde están involucrados estas especies químicas. Se citan enfermedades de ALS.

WO02/083656 divulga derivados heterocíclicos de 5 miembros que comprenden un radical de fenotiazina que tiene una actividad inhibitoria sobre oxidasa monoamina o sobre peroxidación de lípidos o que tiene una actividad de modulación sobre los canales de sodio y que se puede usar para tratar ALS.

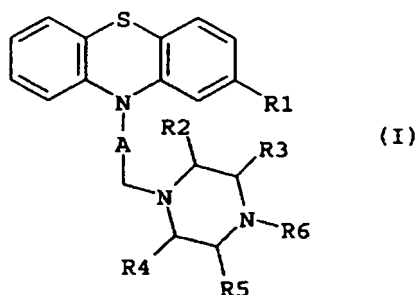
WO00/32175 divulga derivados de fenotiazina útiles para tratamiento de cáncer y capaz de interactuar con la expresión de una proteína mutante de la p53. También son útiles para enfermedades asociadas a proteína conformacionalmente inestable o mal doblada, tal como enfermedades de ALS.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, el solicitante ha encontrado que los derivados de fenotiazina de piperazina y más particularmente flufenazina son capaces de ejercer efectos neuroprotectores y neurotróficos significativos. Estos nuevos efectos que no podrían derivarse de la acción antipsicótica actual de la flufenazina ha sido resaltada durante estudios modelos específicos *in vitro* e *in vivo* de degeneración neuronal CNS y PNS.

La invención se refiere a

1. El uso de un compuesto de fórmula I



en la cual

A representa una cadena recta o ramificada de alquileo de 2 hasta 6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno enlazados con los mismos mediante por lo menos dos átomos de carbono;

ES 2 272 911 T3

R1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo-mercapto inferior, trifluorometilmercapto, alquilsulfonil-mercapto inferior (preferiblemente metilsulfonil), perfluoroalquilo de 1 hasta 3 átomos de carbono;

5 R2, R3, R4 y R5 cada uno representa metilo, etilo o hidrógeno.

R6 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior o aciloxi-alquilo inferior alifático que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alquímica, y 1 hasta 6 átomos de carbono en la porción alquímica, CH₂-CH₂-O-R7

10 Donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquílico de cadena ramificada o recta de siete hasta catorce átomos de carbono; en la fabricación de un medicamento con efectos neuroprotectores y/o neurotróficos sobre CNS y/o PNS *para el tratamiento de enfermedades de esclerosis amiotrófica lateral (ALS, por sus siglas en inglés).*

15 2. El uso de acuerdo con el ítem 1 donde A representa etileno, propileno o 2-metilpropileno; R1 representa hidrógeno, cloro, COCH₃, -CF₃;

R2, R3, R4 y R5 cada uno representa hidrógeno;

20 R6 representa CH₃, CH₂-CH₂-O-R7 donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquílico de cadena recta de siete a catorce átomos de carbono.

3. El uso de acuerdo con los ítems 1 a 2, donde el derivado de la fenotiazina de piperazina es flufenazina, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 4. El uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, donde el medicamento es para ruta de administración oral, rectal, subcutánea, intramuscular o intravascular.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 4, donde el medicamento comprende como ingrediente activo desde 0,2 mg hasta 500 mg de los derivados de fenotiazina piperazina.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 5, donde el medicamento se debe administrar a dosis comprendidas entre 0.1 mg/kg hasta 10 mg/kg.

35 La invención comprende medicamentos para el tratamiento de enfermedades de esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Los medicamentos de arriba para la administración a sujetos humanos o animales comprenden una cantidad efectiva de derivados de fenotiazina piperazina de fórmula I que tienen efectos neuroprotectores y/o neurotróficos.

Breve descripción de los dibujos

40 Fig 1: Efectos de flufenazina sobre supervivencia de neuronas del cordón espinal.

Fig 2: Efectos protectores sobre neuronas corticales de flufenazina después de intoxicación de ácido glutámico y con maduración con BDNF.

45 Fig 3: Efectos protectores de flufenazina sobre neuronas mesencefálicas después de intoxicación de MPP+.

Fig 4: Efectos neurotróficos de flufenazina sobre neuronas corticales.

50 Fig 5: Efectos neurotróficos de flufenazina sobre neuronas del cordón espinal.

Fig 6: Tasa de supervivencia de ratones SOD después de administración oral de flufenazina.

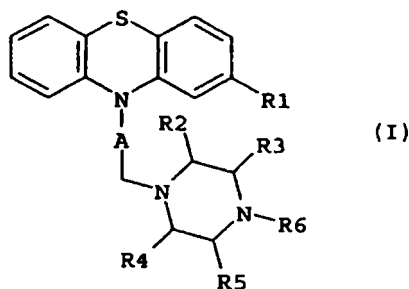
Descripción detallada

55 Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de derivados de fenotiazina piperazina y una sal y/o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento con efectos neuroprotectores y neurotróficos sobre CNS y PNS para el tratamiento de enfermedades de esclerosis laterales amiotróficas (ALS, por sus siglas en inglés).

60 Los derivados de fenotiazina piperazina se definen como compuestos de la fórmula I

65

ES 2 272 911 T3



en la cual

A representa una cadena alquilénica recta o ramificada de 2 hasta 6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno enlazadas a la misma por al menos dos átomos de carbono;

R1 representa hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro), alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior (preferiblemente COCH₃), alquilo-mercapto inferior, trifluorometilmercapto, alquil-sulfonil inferior (preferiblemente metilsulfonil), perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente CF₃;

R2, R3, R4 y R5 cada uno representa metilo, etilo o hidrógeno;

R6 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo-aciloxi inferior alifático que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción aciloxi y 1 hasta 6 átomos de carbono en la porción alquímica, CH₂-CH₂-O-R7 donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquílico de cadena recta o ramificada de siete hasta catorce átomos de carbono.

Los términos “alquilo inferior”, “alcoxi inferior”, “alcanilo inferior” tal como se emplean aquí incluyen radicales de cadena tanto recta como ramificada desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

Preferiblemente los derivados de fenotiazina piperazina usados en los medicamentos de la invención se seleccionan de los compuestos de fórmula I donde

A representa etileno, propileno o 2-metilpropileno;

R1 representa hidrógeno, cloro, COCH₃, CF₃;

R2, R3, R4 y R5 cada uno representan hidrógeno;

R6 representa CH₂-CH₂-O-R7 donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquilo de cadena recta de siete hasta catorce átomos de carbono.

Más preferiblemente, los derivados de fenotiazina piperazina usados en los medicamentos de la invención es 4-[3-[2-(trifluorometil)-10H-fenotiazin-10-il]propil]-1-piperazinaetanol (flufenazina) o sales y/o ésteres de los mismos.

Estos compuestos y sus preparaciones químicas bajo la forma de bases libres se divulgan en GB 829246, US 3.058.979. Esta invención también incluye sales de las bases definidas arriba formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Tales sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en el arte y se divulgan en GB 829246, US 3.058.979. La invención también cubre derivados estéricos de los compuestos de arriba y sus preparaciones se describen en GB 833474 y US 3.194.733.

Los medicamentos de la invención son para tratar enfermedades de esclerosis lateral amiotrópica (ALS). Los efectos neuroprotectores y neurotróficos de flufenazina se verificaron *in vitro* sobre cultivos de células neuronales primarios e *in vivo* en estudios de modelo animal.

Estudios *in vitro* se llevaron a cabo sobre motoneuronas de cordón espinal que se involucran en enfermedades de neuropatía periférica como por ejemplo esclerosis lateral amiotrópica (ALS, por sus siglas en inglés) de acuerdo con protocolos descritos por Martinou J.C., Martinou I., Kato A.C. en “Factor de diferenciación colinérgica” promueve la supervivencia de motoneuronas embrionarias aisladas de ratas *in vitro*. *Neuron* 1992, 8(4): 737-744) y por Ometani A, Nomoto H, Nitta A, Furukawa Y, Furukawa S. en “4-Metilcatecol estimula la fosforilación de receptores de neurotrofina de la familia Trk y kinasas MAP en neurona cortical de rata cultivada”. *J Neurosci Res* 2002 Nov 1; 70(3): 335-9.

Otros estudios se llevaron a cabo sobre neuronas corticales intoxicadas con ácido glutámico de acuerdo con el protocolo descrito por Nilsen J. y Brinton RD en “Impacto de progestinas sobre neuroprotección inducida por estrógeno: sinergia mediante progesterona y norprogesterona-19 y antagonismo mediante acetato de medoxiprogesterona”. En-

docrinología 143: 205-212 2002. las neuronas corticales están involucradas en la enfermedad de Alzheimer y también en neuronas mesencefálicas o neuronas dopaminérgicas, las cuales están, ellas mismas, involucradas en la enfermedad de Parkinson. (ver también el protocolo descrito por Y. Mitsumoto, A. Watanabe, T. Miyauchi, F. Jimma, y T. Morii-zumi en “Estimulación del recrecimiento de fibras dopaminérgicas dañadas/MPP+, mediante el tratamiento de cultivos mesencefálicos con basigina”; J Neural Transm (2001) 108: 1127-1134). Se llevaron a cabo estudios *In vivo* sobre animales transgénicos con ALS causando mutaciones, un modelo para enfermedades neurodegenerativas de acuerdo con protocolos descritos por Gurney Me, Pu H, Chiu Ay, Dal Canto Mc, Polchow Cy, Alexander Dd, Caliendo J, Hentati A, Kwon Yw, Deng Hx, *et al.* en “Degeneración de neuronas motrices en ratones que expresan una mutación humana de dismutasa superóxido de Cu, Zn.” Science (1994) 264: 1772-1775; y por Mohajeri Mh, Figlewicz Da, Bohn Mc en “Pérdida selectiva de alfa motoneuronas que enervan el músculo gastrocnemio medianero en un modelo de esclerosis lateral amiotrófica”. Exp. Neurol. (1998) 150: 329-336.

Todas estas pruebas demuestran que la supervivencia neuronal aumenta en presencia de diversas concentraciones de flufenazina en comparación con el control sin flufenazina y que la flufenazina induce una acción neuroprotectora después de diferentes intoxicaciones. El efecto neurotrófico, es decir, el resultado de neurito con flufenazina se investigó en cultivos neuronales de cordón tanto cortical como espinal de acuerdo con el protocolo descrito por Lucius R, Sievers J. en “Células de ganglio retinal postnatal *in vitro*: protección contra degeneración axonal inducida por especies de oxígeno reactivo (ROS, por sus siglas en inglés) mediante astrocitos cocultivados” Brain Res 1996 Dec 16;743(1-2):56-62. Los resultados sobre la longitud neurital así como también el porcentaje de células con neuritos cuantificados mediante inspección microscópica cuidadosa demuestran el efecto neurotrófico en presencia de diversas concentraciones de flufenazina en comparación con el control sin flufenazina.

Los resultados de las pruebas *in vivo* demuestran la supervivencia mejorada de animales con la administración de diversas dosis de flufenazina en comparación con el control sin la flufenazina.

Estos medicamentos se pueden administrar mediante rutas de administración oral, rectal, subcutánea, intramuscular o intravascular.

Los medicamentos de acuerdo con la invención pueden ser sólidos o líquidos y pueden presentarse en las formas farmacéuticas comúnmente usadas en la medicina humana, tales como por ejemplo, tabletas simples o revestidas de azúcar, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, ungüentos, cremas, geles; ellas se preparan de acuerdo con los métodos usuales. Lo(s) ingrediente(s) activo(s) se pueden incorporar con los excipientes usados usualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, mantequilla de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, substancias grasosas de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, diversos agentes de mojada, de dispersión o emulsificantes, preservantes. Estas composiciones pueden presentarse particularmente en forma de un polvo destinado a disolverse extemporáneamente en un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril apirogénica. El medicamento puede comprender como ingrediente activo desde 0,2 mg hasta 500 mg de los derivados de fenotiazina piperazina. La dosis administrada es variable de acuerdo con la condición tratada, el paciente en cuestión, la ruta de administración y el producto considerado. Puede estar, por ejemplo, comprendido entre 0,01 mg y 50 mg por día mediante ruta oral en adultos con flufenazina o también comprendido entre 0.1 mg y 10 mg por día mediante ruta intramuscular o intravenosa.

Ejemplos

45 *Estudios in vitro*

Condiciones de cultura de células

Dos tipos de cultivo de célula neuronal primarias, es decir neuronas de cordón cortical o espinal, se aíslan fetos de 15-17 días de ratas Wistar hembras y cultivadas en medio neurobasal/B27 hasta diferenciación celular.

Ensayos de neuroprotección

Todas las pruebas se llevaron a cabo con su control apropiado.

55 Ejemplo 1

El mantenimiento de supervivencia y proliferación neuronal es un proceso crucial para la integridad de neuronas. En el presente estudio se usa cultivo de células motoneuronas para evaluar si la flufenazina promueve supervivencia y proliferación neuronal, o no.

Supervivencia y proliferación neuronales

Los cultivos de células se incuban con diferentes concentraciones de dihidrocloruro de flufenazina N-mostaza:

65 50, 100, 250 nmol/l. la supervivencia neuronal se monitorea entonces en diferentes puntos de tiempo; 2, 24, 48, 72, 96, 120 horas mediante conteo del número de células bajo microscopio. Los resultados se muestran en la figura 1: el porcentaje de supervivencia neuronal obtenido cuando se incuban cultivos de células con flufenazina se compara

ES 2 272 911 T3

con los cultivos de células incubadas solas sólo con factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) de 50 microgramos. Los porcentajes enteros aumentan regularmente de 48 h hasta 129 h y se obtienen los mejores resultados de supervivencia con concentraciones de flufenazina de 50 a 250 nmol/l.

5 Ejemplo 2

Ensayo de intoxicación con ácido glutámico

10 La actividad neuroprotectora se evalúa sobre la pérdida de neuronas corticales inducidas por Glu. El proceso de muerte se inicia mediante tratamiento de 10 minutos de cultivos de células de neurona con concentración neurotóxica de ácido glutámico de 100 micromol/l.

15 La habilidad de flufenazina para revertir el proceso de muerte se logra mediante exposición consecutiva de las células a concentraciones de flufenazina de 100 y 200 nmol/l. La cantidad de LDH liberado se usa para estimar el grado de intoxicación y la disminución de cantidad liberada es proporcional en resistencia celular a la neurotoxicidad de Glu. Los resultados se muestran en la figura 2 (parte derecha): el porcentaje de supervivencia neuronal obtenido cuando los cultivos de células intoxicadas se incuban con flufenazina se compara con cultivos de células sin flufenazina. Con 200 nmol/l de flufenazina, se observa significativamente un incremento de 10%. En la parte izquierda de la figura 2 se puede observar que la flufenazina no tiene efecto, o muy ligero, sobre la supervivencia de células en la ausencia de compuesto neurotóxico.

20 Ejemplo 3

Ensayo de intoxicación de MPP+

25 La actividad neuroprotectora se evalúa sobre la pérdida de neuronas mesencefálicas inducidas por MPP+ con concentración de flufenazina de 250 nmol/l. Las células se intoxican por 2 micromoles de MPP+ como neurotóxico durante 24 horas. El cultivo de células se trata entonces con 250 nmol/l de flufenazina. Se observan efectos revertidos después de 48 horas. Estos efectos neuroprotectores se miden mediante el número incrementado de células TH positivas o neuronas dopaminérgicas (es decir, neuronas mesencefálicas que contienen tirosina hidroxilasa (TH), una enzima de síntesis de dopamina). Los resultados se muestran en la figura 3 (parte derecha): el porcentaje de supervivencia neuronal mesencefálica obtenido cuando los cultivos de células intoxicadas se incuban con flufenazina se compara con los cultivos de células sin flufenazina. Con 250 nmol/l de flufenazina se observa significativamente un incremento de 30% de células positivas TH. Estos resultados muestran que la flufenazina (250 nmol/l) revierte la pérdida neuronal inducida por MPP+ a la misma extensión que la Riluzola (5 micromoles/l) una droga con actividad neuroprotectora establecida en este modelo (ver la referencia Storch A, Burkhardt K, Ludolph AC, Schwarz J. Efectos protectores de riluzola sobre neuronas de dopamina: implicación de stress oxidante y metabolismo de energía celular. J Neurochem 2000 Dec; 75(6): 2259-69).

40 En la parte izquierda de la figura 3 se puede confirmar que la flufenazina de acuerdo con sus reacciones conocidas extrapiramidales tiene un efecto negativo (menos 50%) sobre la supervivencia de este tipo de neuronas dopaminérgicas.

45 Adicionalmente este ensayo también demuestra expansión de neurito más larga que en neuronas de control a 250 nmol/l.

Ejemplo 4

Ensayos neurotróficos

50 La habilidad de la flufenazina de inducir un recrecimiento de neurito se investiga en cultivos neuronales de cordón tanto cortical como espinal después de exposición de 24 h a la flufenazina. La longitud de neurito así como también el porcentaje de células con neuritos se cuantifican mediante inspección microscópica cuidadosa. En tipo de neuronas córtex los resultados se muestran en la figura 4; el efecto neurotrófico de córtex de flufenazina (200 nmol/l) se expresa como un incremento de 30% en la longitud de neuritos en comparación con la longitud de neuritos en las neuronas córtex de control. En las neuronas de cordón espinal los resultados se muestran en la figura 5; el efecto neurotrófico de flufenazina (50 nmol/l, 100 nmol/l) se expresa como un incremento de 40 a 50% en la longitud de neurito en comparación con la longitud de neuritos en las neuronas de cordón espinal de control.

60 Ejemplo 5

Ensayos in vivo

Animales y tratamiento de flufenazina

65 Se utilizaron ratones de 4 meses de edad, es decir, cerca de 2 semanas antes del apareamiento de los primeros síntomas. Ellos se genotipificaron para el gen SOD1 usando el método PCR. Los animales se asignaron en cuatro grupos para recibir una administración oral diaria de 1) salmuera como control, 2) 0,1 mg/kg, 3) 1 mg/kg, 4) 10 mg/kg

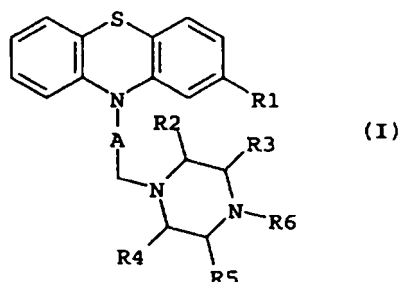
ES 2 272 911 T3

de flufenazina hasta la muerte por debilidad y ocurre la parálisis. La tasa de supervivencia se registró diariamente. Los resultados se muestran en la figura 6: dosis de 0,1 y 1 mg/kg de flufenazina aumentaron la supervivencia de ratones SOD en comparación con aquella del grupo de salmuera. En contraste, una dosis más alta (10 mg/kg) pareció tener un efecto adverso e indujo una deriva hacia la izquierda en la curva de supervivencia.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general I



en la cual

20 A representa una cadena alquilénica recta o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono que separan los átomos de nitrógeno enlazados a la misma por al menos dos átomos de carbono;

25 R1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoilo inferior, alquil-mercapto inferior, trifluorometilmercapto, alquil-sulfonil inferior (preferiblemente metilsulfonilo), perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R2, R3, R4 y R5 cada uno representa metilo, etilo o hidrógeno,

30 R6 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alquilo inferior aciloxi alifático que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la porción aciloxi y 1 a 6 átomos de carbono en la porción alquilica, CH₂-CH₂-O-R7 donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquílico de cadena ramificada o recta de desde siete a catorce átomos de carbono; los "alquilo inferior", "alcoxi inferior", "alcanoilo inferior" que incluyen tanto radicales de cadena recta como de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono; o dihidrocloruro de N-mostaza de flufenazina; en la fabricación de un medicamento con efectos neuroprotector y/o neurotrófico sobre CNS y/o PNS para el tratamiento de enfermedades de esclerosis laterales amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés).

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde A representa etileno, propileno o 2- metilpropileno;

40 R1 representa hidrógeno, cloro, COCH₃, -CF₃;

R2, R3, R4 y R5 cada uno representa hidrógeno;

45 R6 representa CH₃, CH₂-CH₂-O-R7 donde R7 representa hidrógeno, COR8 donde R8 es un radical alquílico de cadena recta de desde siete hasta catorces átomos de carbono.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2 donde el compuesto de fórmula general I es flufenazina, o una sal o éter farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el medicamento es para una ruta de administración oral, rectal subcutánea, intramuscular o intravascular.

5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el medicamento comprende como ingrediente activo desde 0,2 mg a 500 mg del compuesto de fórmula general I.

55 6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el medicamento se debe administrar a dosis comprendidas entre 0.1 mg/kg a 10 mg/kg.

Figura 1

Efectos de la flufenazina sobre la supervivencia de neuronas del cordón espinal

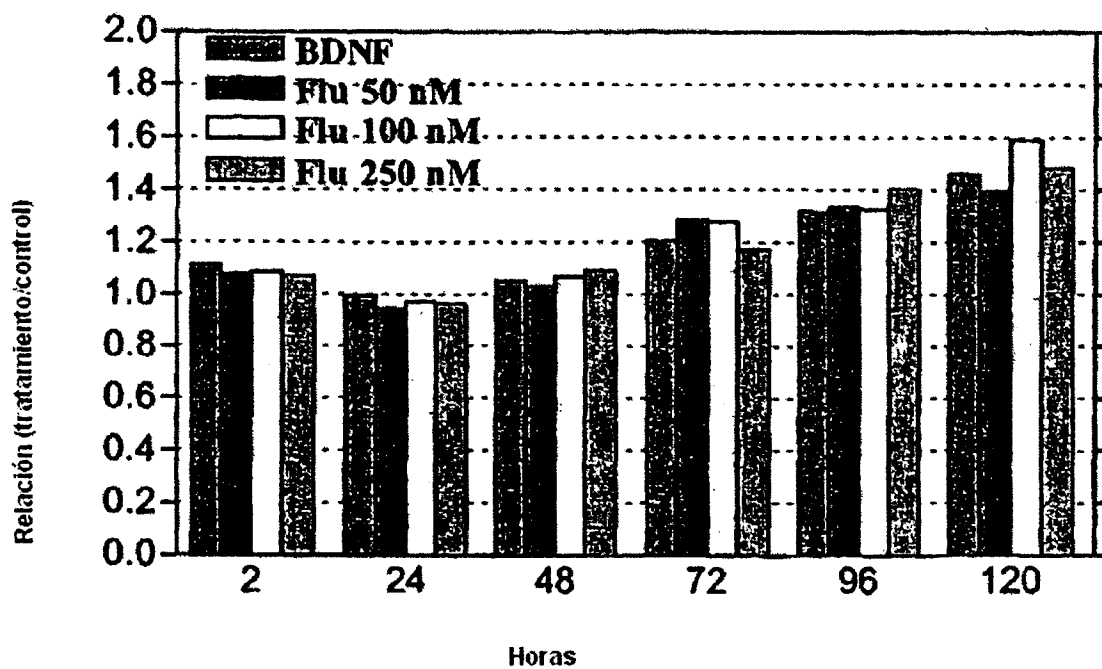
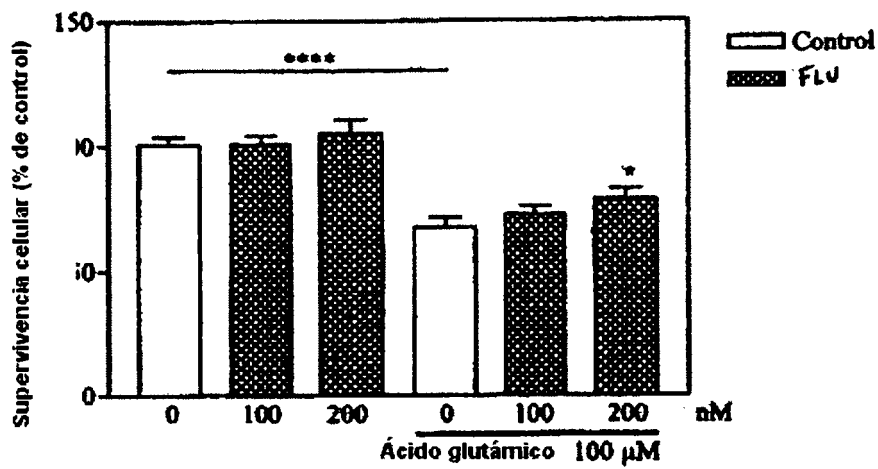


Figura 2

Efectos protectores de flufenazina sobre neuronas corticales después de la intoxicación con glutamato y con maduración con BDNF



**** significativo : (p < 0.001)

Figura 3

Efectos protectores de la flufenazina sobre neuronas mesencefálicas después de intoxicación de MPP+

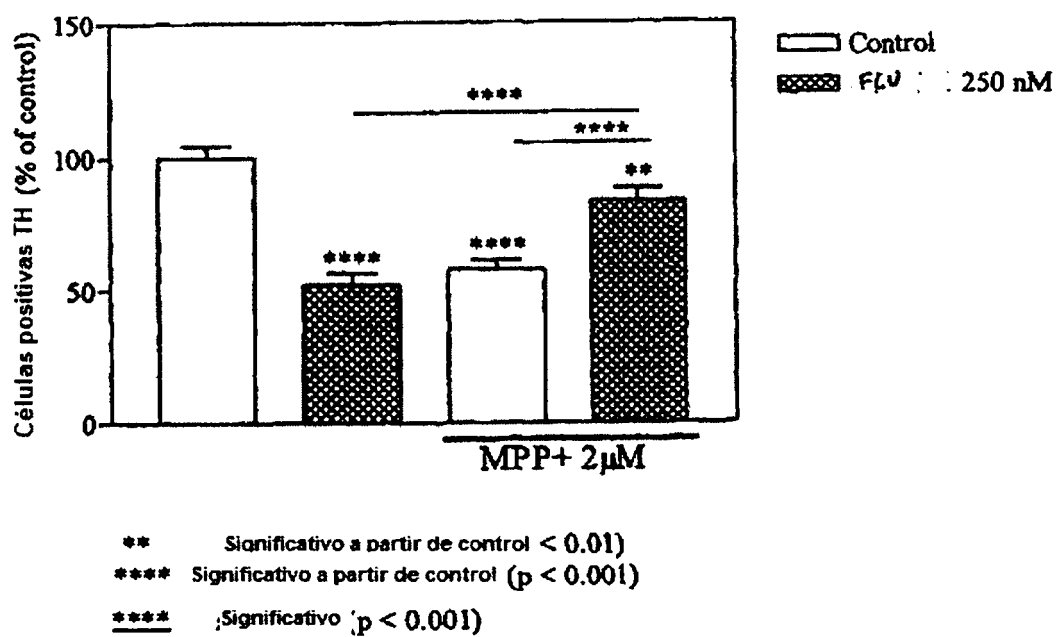


Figura 4
Efectos neurotróficos de flufenazina sobre neuronas corticales

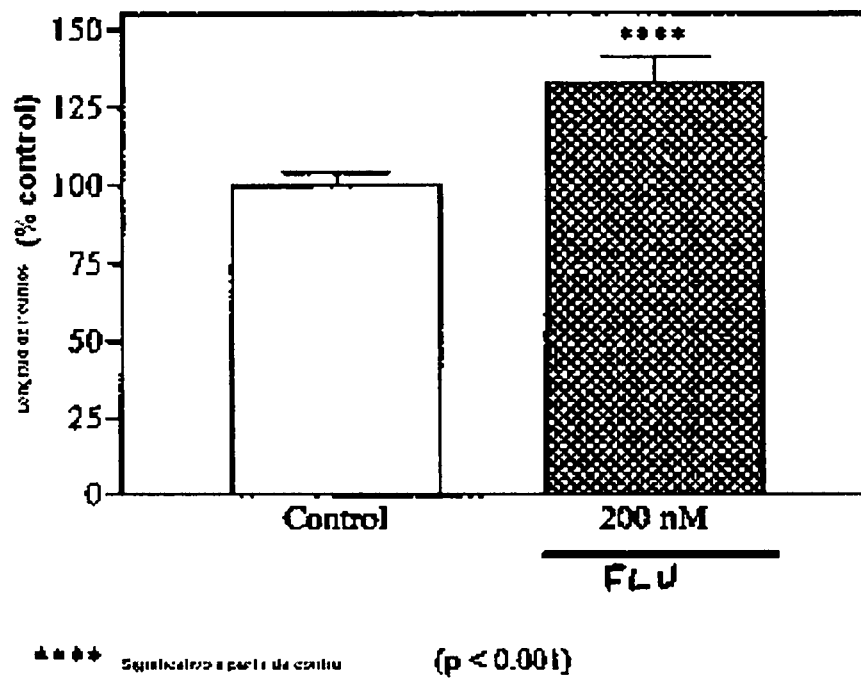


Figura 5

Efectos neurotróficos de flufenazina sobre neuronas de cordón espinal

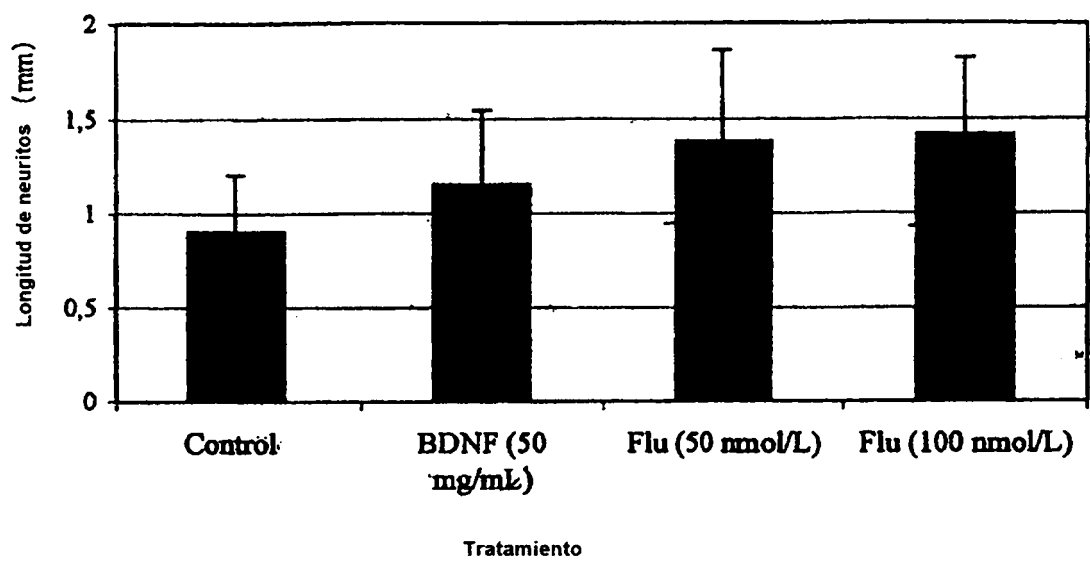


Figura 6

Tasa de supervivencia de ratones SOD después de administración oral de flufenazina

