

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 884 846**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016 PCT/JP2016/059788**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16148308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016 E 16765135 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3270923**

54 Título: **Agente terapéutico para la disfunción del lóbulo frontal**

30 Prioridad:

19.03.2015 JP 2015055532

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

13.12.2021

73 Titular/es:

**KYOWA KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP**

72 Inventor/es:

HORITA, TAKAKO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 884 846 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

Agente terapéutico para la disfunción del lóbulo frontal

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un agente terapéutico y/o preventivo para uso en la disfunción del lóbulo frontal, donde la disfunción del lóbulo frontal es deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro en cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), deterioro cognitivo causado por estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal, o enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares).

Antecedentes de la invención

La corteza prefrontal del lóbulo frontal del cerebro es responsable de las funciones cognitivas (por ejemplo, comprensión, juicio, capacidad de cálculo, orientación, función ejecutiva, y similares). Los neurotransmisores tales como dopamina, serotonina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico y similares están implicados en la función de la corteza prefrontal y el déficit de estas sustancias causa deterioro cognitivo. Por ejemplo, se ha dado a conocer que el empeoramiento de la función dopamínica y el empeoramiento de la función cognitiva están correlacionados en las personas mayores (American Journal of Psychiatry 155:3, p. 344 (1998)). También se ha dado a conocer que el empeoramiento de la función dopamínica en la corteza prefrontal está relacionada posiblemente con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson y con el deterioro cognitivo causado por el estrés crónico (Archives of Neurology, 57, p. 470 (2000); The Journal of Neuroscience, 20(4), p. 1568 (2000)). Se ha dado a conocer que hay déficit de dopamina en la corteza prefrontal de pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia y de pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (Neurology, 74, p. 885 (2010)).

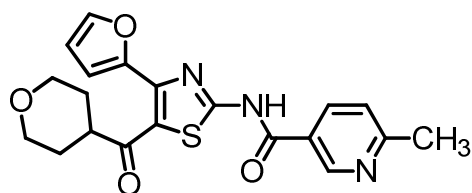
La α -sinucleína es una proteína presente en grandes cantidades en el terminal presináptico intracerebral y está implicada en la plasticidad sináptica y la neurotransmisión (Journal of Chemical Neuroanatomy, 42, p. 242 (2011)). α -Sinucleinopatía es un término genérico para enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación y la formación de agregación de α -sinucleína, y ejemplos de estas comprenden enfermedades por cuerpos de Lewy (por ejemplo, demencia por enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares), atrofia sistémica múltiple (por ejemplo, atrofia olivopontocerebelar, degeneración estriatonigral, síndrome Shy-Drager, y similares), entre otras.

En la enfermedad por cuerpos de Lewy, los cuerpos de Lewy que contienen agregados de α -sinucleína como componente principal se hallan en las células nerviosas y, en la atrofia sistémica múltiple, los cuerpos de inclusión positivos en α -sinucleína se hallan en las células gliales. Varios síntomas tales como parkinsonismo, deterioro cognitivo, síntomas autonómicos, ataxia cerebelar y similares se manifiestan de por sí dependiendo del nivel de distribución de estas patologías (Parkinsonism and related disorders, 20S1, p. S62 (2014)).

Se considera que el deterioro cognitivo en enfermedades por cuerpos de Lewy implica hipofunciones dopaminérgicas y colinérgicas en el lóbulo frontal (Brain, 137, p. 2493 (2014); Neurology, 74, p. 885 (2010)). La corteza prefrontal del lóbulo frontal en el cerebro es una región responsable de las funciones cognitivas (por ejemplo, comprensión, juicio, capacidad de cálculo, orientación, función ejecutiva, y similares). Los neurotransmisores tales como dopamina, serotonina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico, y similares están implicados en la función de la corteza prefrontal y el déficit de estas sustancias causa deterioro cognitivo.

Por otro lado, en lo que se refiere a la relación entre el receptor de adenosina A_{2A} y la función cognitiva, se sabe que los ratones deficientes en el receptor de adenosina A_{2A} muestran mayor memoria de trabajo (documento no de patente 1). Se sabe que un derivado de triazolotriazina que tiene una actividad antagonista del receptor de adenosina A_{2A} mejora los trastornos de la memoria social a corto plazo en ratas hipertensas (documento no de patente 2). Por otra parte, se sabe que un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} , istradefilina, tiene una actividad supresora sobre la neurodegeneración (por ejemplo, documento de patente 1), un efecto de mejora sobre el deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (documento no de patente 3), y similares.

Se sabe que un compuesto representado por la fórmula (I) tiene afinidad por los receptores de adenosina A_{2A} y tiene un efecto terapéutico sobre la enfermedad de Parkinson (documento de patente 2). Además, se sabe que este compuesto es de utilidad como agente terapéutico y/o preventivo para trastornos del movimiento (documento de patente 3). El documento de patente 4 se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de A_{2A} , que según se informa actúan como mejoradores de la cognición y de la fluctuación motora.



(I)

[Documentos de la técnica anterior]

Documentos de patente

[Documento de patente 1] WO 99/12546

5 [Documento de patente 2] WO 2005/063743

[Documento de patente 3] WO 2010/126082

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] "Brain Research", 2009, vol. 1303, p. 74

[Documento no de patente 2] "Behavioural Brain Research", 2005, vol. 159, p. 197

10 [Documento no de patente 3] "Psychopharmacology", 2013, vol. 230, p. 345

Breve descripción de la invención

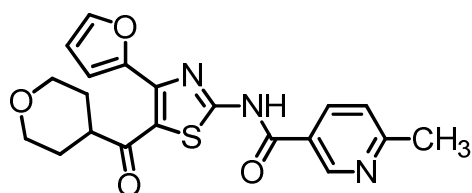
Problemas que se resuelven por medio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico y/o preventivo para uso en la disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro de la cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), deterioro cognitivo causado por el estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal, y similares), y otros), enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares), entre otras.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento y/o la prevención de disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es

(1) deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo causado por estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal; o

(2) deterioro cognitivo debido a un empeoramiento de la función de la dopamina en la corteza prefrontal medial.

30 2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson.

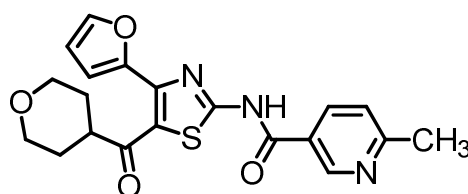
3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 2, en donde el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson es disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria, deterioro de la cognición

espacial visual o alteración olfativa.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es deterioro cognitivo causado por estrés crónico.

5 5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es demencia con cuerpos de Lewy.

6. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad por cuerpos de Lewy.

10 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

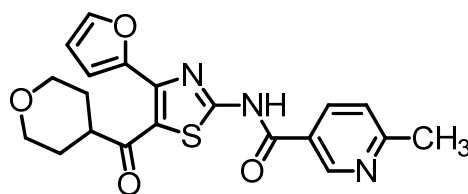
8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es enfermedad difusa por cuerpos de Lewy.

15 9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es demencia con cuerpos de Lewy.

10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy.

Efecto de la invención

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente terapéutico y/o preventivo, y similares para la disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro de la cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo causado por el estrés crónico y demencia frontotemporal, o enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo.

30 El agente terapéutico y/o preventivo de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención, por ejemplo, de enfermedades tales como disfunción del lóbulo frontal, entre otras, deterioro cognitivo debido a un empeoramiento de la función dopamínica en la corteza prefrontal medial.

Modo de llevar a cabo la invención

35 Los ejemplos de la disfunción del lóbulo frontal en la presente invención incluyen deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro de la cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), deterioro cognitivo causado por el estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

Estas enfermedades están relacionadas con un empeoramiento de la función dopamínica en la corteza prefrontal medial.

Los ejemplos de la enfermedad por cuerpos de Lewy en la presente invención incluyen deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares.

A continuación, un compuesto representado por la fórmula (I) se denomina a veces compuesto (I).

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) comprende, por ejemplo, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una sal de metal, una sal de amonio, una sal de adición de amina orgánica, una sal de adición de aminoácido, y similares. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, hidrobromuro, nitrato, sulfato, fosfato, y similares, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato, metanosulfonato, y similares, entre otras. Los ejemplos de la sal de metal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio, sal de calcio, y similares, sal de aluminio, sal de zinc, y similares. Los ejemplos de la sal de amonio farmacéuticamente aceptable incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, y similares, los ejemplos de la sal de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptable incluyen sales por adición con morfina, piperidina, y similares y los ejemplos de la sal de adición de aminoácido farmacéuticamente aceptable incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención se pueden producir, por ejemplo, mediante el método descrito en el Ejemplo 504 del documento WO 2005/063743.

Cuando se desea una sal del compuesto (I) y se obtiene el compuesto (I) en la forma de una sal, sólo necesita purificarse directamente o cuando se obtiene como una forma libre, el compuesto (I) se disuelve o se suspende en un disolvente apropiado y se añade un ácido o una base para formar una sal, que se aísla y se purifica.

Además, el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede estar presente en forma de un aducto con agua o varios disolventes y tal aducto también se puede usar como el agente terapéutico y/o preventivo de la presente invención.

A continuación, se explica concretamente el efecto farmacológico representativo del compuesto (I) por medio de los Ejemplos experimentales.

[Ejemplo experimental 1] Efecto del compuesto (I) en el ensayo de reconocimiento de objetos usando una rata lesionada en el terminal dopaminérgico prefrontal medial

El ensayo de reconocimiento de objetos se conoce como un sistema de evaluación de la función cognitiva que aprovecha las propiedades de un animal de explorar voluntariamente un nuevo objeto (Behavioural Brain Research 31, p. 47 (1988)). Se coloca un animal en un aparato que contiene dos objetos idénticos y se deja que explore libremente (ensayo de adquisición), tras lo cual uno de los objetos en el aparato se cambia por uno que tiene una forma diferente (nuevo objeto) y se deja que el animal explore libremente (prueba de ensayo). Cuando el animal recuerda la forma del objeto presentado en el ensayo de adquisición, muestra la propiedad de explorar el nuevo objeto durante un tiempo más prolongado. En este ensayo, esa propiedad se evalúa como un índice de función cognitiva. La rata lesionada en el terminal dopaminérgico prefrontal medial usada en este ensayo muestra una disminución del contenido de dopamina y del nivel basal de liberación de dopamina de la corteza prefrontal medial, así como trastornos de la memoria de trabajo y se considera un modelo que refleja una disminución de la función de la corteza prefrontal (Psychopharmacology, 230, p. 345 (2013)).

<Preparación del modelo animal >

Una rata CD(SD)IGS (macho, Charles River) recibió sal sódica de pentobarbital (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., 30 mg/kg) intraperitonealmente y se fijó en un aparato de estereotaxis cerebral (SR-6, Narishige kagaku kikai kenkiusho) bajo anestesia. Usando una bomba de microinyección (CMA/100, Carnegie Medicine), se inyectó neurotoxina dopaminérgica, hidrocloreto de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, Sigma-Aldrich) durante aproximadamente 1 min en las siguientes coordenadas: (1) 3.2 mm anterior, 0.8 mm lateral izquierda y 3.0 mm ventral, (2) 3.2 mm anterior, 0.8 mm lateral derecha y 3.0 mm ventral, (3) 3.2 mm anterior, 0.8 mm lateral izquierda y 5.0 mm ventral, (4) 3.2 mm anterior, 0.8 mm lateral derecha y 5.0 mm ventral, (5) 4.2 mm anterior, 0.8 mm lateral izquierda y 4.0 mm ventral y (6) 4.2 mm anterior, 0.8 mm lateral derecha y 4.0 mm ventral, cada uno desde la sutura de bregma de las ratas hasta los terminales dopaminérgicos lesionados en la corteza prefrontal medial. Se preparó 6-OHDA a una concentración de 4 µg/µL, se inyectó a un caudal de 1 µL/min durante 1 min y se dejó reposar durante 1 min. En el grupo con operación simulada, se insertó una cánula de acero inoxidable en las mismas coordenadas. En este caso, para evitar la lesión de las neuronas noradrenérgicas, se administró hidrocloreto de desipramina (Sigma-Aldrich, 25 mg/kg) intraperitonealmente aproximadamente 30 min antes de la inyección de 6-OHDA. Los volúmenes de dosificación de pentobarbital sódico y hidrocloreto de desipramina se calcularon a 1 y 5 mL/kg en base al peso corporal medido el día de la administración. Las ratas se usaron para el estudio de eficacia después de un período

de recuperación de no menos de 5 días después de la cirugía.

<Ensayo de reconocimiento de objetos>

Se usó un aparato blanco amarillento de forma circular (diámetro de 82 cm, altura de 20 cm). Como objetos, se usaron una botella de vidrio marrón (diámetro de 5 cm, altura de 8 cm) y un mortero de ágata gris (diámetro de 8.5 cm, altura de 5 cm). Los dos objetos se colocaron en el aparato a 20 cm desde la pared. El aparato y los objetos se usaron para cada ensayo después de limpiarlos con 50% de etanol.

Para que las ratas se familiarizaran con el experimentador, fueron manipuladas durante 3 días antes del ensayo. 60 min antes del ensayo, el compuesto (I) (suspendido en solución al 0.5 p/v% de metilcelulosa acuosa 400 (MC) y preparado a 0.5 mL por 100 g de peso corporal de ratas el día de la administración) se administró por vía oral en una dosis de 0.3 mg/kg o un vehículo (solución acuosa al 0.5 p/v% de MC) libre del compuesto de ensayo a 0.5 mL por 100 g de peso corporal de ratas el día de la administración. Dos objetos idénticos se fijaron en el aparato y las ratas se colocaron dentro, se dejó que exploraran libremente durante 10 min (ensayo de adquisición) y se volvieron a colocar en la jaula. Tres minutos después, se colocaron un objeto con la misma forma que la del objeto presentado en el ensayo de adquisición (objeto familiar) y un objeto con una forma diferente (objeto nuevo) en el aparato y las ratas se colocaron en el aparato y se dejó que exploraran libremente durante 3 min (prueba de ensayo). Se midió el tiempo utilizado en la exploración (olfateo) de cada objeto por las ratas en la prueba de ensayo y se calculó la relación (%) respecto del tiempo de exploración total. Para el análisis de los datos, sólo se usaron los datos de las ratas con el tiempo de exploración total de no menos de 5 segundos en la prueba de ensayo.

<Resultados>

La Tabla 1 muestra la relación de los tiempos de exploración del objeto familiar y del objeto nuevo respecto del tiempo de exploración total en valor medio $\pm$ error estándar. Para el análisis estadístico, se usó el software de análisis estadístico SAS (versión 9.1.3, SAS Institute Inc.). Para comparar el tiempo de exploración del objeto familiar y del objeto nuevo, se realizó la prueba t de pares después de la confirmación de la distribución normal mediante una prueba de Shapiro–Wilk. El nivel de significancia estadística se fijó en $p < 0.05$.

Tabla 1
Efecto del compuesto (I) sobre el tiempo de exploración

grupo	cirugía/administración	relación (%) del tiempo de exploración		cantidad de animales (ratas)
		objeto familiar	objeto nuevo	
con operación simulada	con operación simulada /vehículo	31.76 $\pm$ 3.98	68.24 $\pm$ 3.98	10
administración del vehículo	lesión/vehículo	49.12 $\pm$ 3.53	50.88 $\pm$ 3.53	10
administración del compuesto (I)	lesión/compuesto (I)	34.97 $\pm$ 2.88	65.03 $\pm$ 2.88	10

En la Tabla, “lesión” significa que se realizó una cirugía a la lesión de los terminales dopaminérgicos en la corteza prefrontal medial.

En el grupo con operación simulada, el tiempo de exploración del objeto nuevo era significativamente más largo que el del objeto familiar ($p < 0.01$). En el grupo de administración del vehículo, el tiempo de exploración no era diferente entre ellos. Por el contrario, en el grupo de administración del compuesto (I), el tiempo de exploración del objeto nuevo era significativamente más largo que el del objeto familiar ($p < 0.001$).

Por medio del ensayo antes mencionado, se confirmó que el compuesto (I) mejora la deterioro cognitivo debido a un empeoramiento de la función dopamínica en la corteza prefrontal medial.

Es decir, el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se considera útil para el tratamiento y/o la prevención de disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro de la cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), deterioro cognitivo causado por estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

[Ejemplo experimental 2] Efecto del compuesto (I) en un modelo de α -sinucleinopatía

Por referencia a los artículos (Science, 338, p. 949 (2012); Behavioral Brain Reexplore, 208, p. 274 (2010)), se genera un modelo animal capaz de confirmar un tratamiento y/o efecto preventivo sobre una α -sinucleinopatía, por ejemplo, enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares).

Una dosis apropiada de una solución de α -sinucleína (rPeptide, S-100) o NAC61-95 (convencional, Sigma) disuelta en solución salina tamponada con fosfato (PBS) se inyecta en el striatum o ventrículo cerebral lateral de ratones machos SLC:ICR para inducir deterioro cognitivo y/o trastorno del movimiento. Después de la confirmación de la inducción de la patología, se administra una dosis apropiada de compuesto (I) a los ratones. La mejora de la patología de los ratones transcurridas unas pocas horas después de la administración se confirma por evaluación farmacológica del comportamiento, tal como laberinto Y, cantidad de actividad motriz espontánea, CATWALK, y similares.

A partir de la prueba antes mencionada, se puede confirmar que el compuesto (I) tiene un efecto terapéutico y/o preventivo sobre α -sinucleinopatía, por ejemplo, enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares), entre otras.

[Ejemplo experimental 3] Efecto del compuesto (I) en un modelo de α -sinucleinopatía

Por referencia a los artículos (Science, 338, p. 949 (2012); Behavioral Brain Reexplore, 208, p. 274 (2010)), se generó como se indica a continuación un modelo animal capaz de confirmar un efecto terapéutico y/o preventivo sobre α -sinucleinopatía, por ejemplo, enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares).

La función cognitiva se evaluó usando una tarea de alternación espontánea. La tarea de alternación espontánea se conoce como un sistema de evaluación de la función cognitiva que se vale de las propiedades del animal para explorar voluntariamente un nuevo ambiente (Neuroscience and Biobehavioral Reviews 28, p. 497 (2004)). Es decir, si el animal recuerda la rama por la que previamente ha entrado para exploración en un aparato de laberinto Y, el comportamiento de entrada espontánea en una rama diferente se expresa por una tasa de comportamiento alterno y se usa como un índice de función cognitiva. La función motriz se evaluó analizando la función de marcha en condiciones de marcha natural usando un sistema de análisis de caminata.

<Preparación de modelo animal >

NAC61-95 (convencional, Sigma) se disolvió en PBS para preparar 4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de solución de NAC61-95.

Bajo anestesia de pentobarbital (Somnopenthyll, Kioritsuseiyaku, 50 mg/kg, i.p.), se inyectaron 5 μL de solución de NAC61-95 usando una jeringa de Hamilton (10 μL) equipada con una aguja doble (27G, largo de la aguja 3 mm) en el ventrículo cerebral lateral derecho de ratones Slc:ICR (machos, Japan SLC) durante aproximadamente 1 min y se dejaron reposar durante 1 min para inducir deterioro cognitivo y/o trastorno del movimiento. El grupo de tratamiento simulado se inyectó con 5 μL de PBS.

<Tarea de alternación espontánea: evaluación de la función cognitiva>

Se usó un aparato de laberinto Y donde se conectan tres brazos hechos de una pared negra de acrílico (altura de 20 cm, largo de 25 cm, ancho de 5 cm) cada uno en un ángulo de 120 grados.

Los ratones se trasladaron a la sala de experimentos el día antes del ensayo para habituación. Los ratones se colocaron en la punta de cualquiera de los brazos del aparato del laberinto Y y se dejó que exploraran libremente en el laberinto durante 7 min. La entrada de las cuatro patas de un ratón en un brazo se definió como entrada en el brazo y se registró el orden de entrada de los ratones en el brazo. Un comportamiento de entrada continua en los tres diferentes brazos se definió como comportamiento de alternación espontánea y el porcentaje de comportamiento de alternación se calculó por medio de la siguiente fórmula de cálculo.

$$\text{Comportamiento de alternación (\%)} = \frac{\text{cantidad de comportamientos de alternación espontánea}}{(\text{entradas totales en el brazo}) - 2} \times 100$$

Para calcular el comportamiento de alternación, sólo se usaron los datos de ratones con no menos de 10 entradas completas en el brazo.

<Análisis de la marcha: evaluación de la función motriz>

Se usó un sistema de análisis de la marcha (CatWalk XT, ver.9.1, Noldus). El sistema estaba constituido por una pasarela con vidrio luminiscente dependiente de la presión y una fuente luminosa, techo luminiscente, cámara de alta velocidad de alta sensibilidad y software de análisis y la marcha se analizó digitalizando el brillo de la luz emitida por el vidrio luminiscente dependiente de la presión en respuesta a la presión. Los datos de marcha se registraron de forma automática y se analizaron por medio del software de análisis sólo cuando los ratones se movían hacia adelante sin detenerse en el área predeterminada de la pasarela.

Los ratones se colocaron en la sala de experimentos sin luz y se habituaron durante no menos de 1 h. Los ratones se colocaron en el aparato y se dejaron caminar libremente hasta obtener 6 datos de circulación para cada ratón. Se usaron los tres primeros datos de circulación analizables y se calculó la media. Por referencia a un artículo referido al trastorno del movimiento en el modelo animal de enfermedad de Parkinson (Journal of Biomedical Science 17, p. 9 (2010)), se usaron una reducción en el área de contacto máxima (área superficial total de cierta pata en el momento del máximo contacto de la pata) y área de huella (área superficial total de la huella de la pata), así como cambio en el patrón de marcha (secuencia de contacto de 4 patas) como índices de trastorno del movimiento.

<Tratamiento farmacológico>

60 min antes del ensayo, se administró el compuesto (I) (suspendido en solución acuosa al 0.5 p/v% de MC y preparado a 0.5 mL por 100 g de peso corporal de ratón el día de la administración) por vía oral en una dosis de 0.1 mg/kg o se administró un vehículo (solución acuosa al 0.5 p/v% de MC) libre del compuesto de ensayo oralmente a 0.5 mL por 100 g de peso corporal de ratón el día de la administración.

<Resultados>

La Tabla 2 muestra el comportamiento de alternación en la tarea de alternación espontánea en valor medio $\pm$ error estándar. Para el análisis estadístico, se usó software de análisis estadístico SAS (versión 9.2, SAS Institute Inc.). Para comparar los dos grupos, se asumió homoscedasticidad de los resultados de la prueba F y se llevó a cabo la prueba t de Student. El nivel de significancia estadística se fijó en $p < 0.05$.

Tabla 2
Efecto del compuesto (I) sobre el comportamiento de alternación

grupo	tratamiento/administración	comportamiento de alternación (%)	cantidad de animales (ratones)
tratamiento simulado	vehículo/vehículo	66.5 $\pm$ 1.6	16
administración del vehículo	NAC61-95/vehículo	59.6 $\pm$ 1.6	16
administración del compuesto (I)	NAC61-95/compuesto (I)	69.5 $\pm$ 2.4	16

El grupo de administración del vehículo mostró un comportamiento de alternación significativamente bajo en comparación con el grupo de tratamiento simulado ($p < 0.01$) y se indujo un deterioro cognitivo por tratamiento con NAC61-95. Por el contrario, el grupo de administración del compuesto (I) mostró un comportamiento de alternación significativamente alto en comparación con el grupo de administración del vehículo ($p < 0.01$) y se halló una mejora del deterioro cognitivo por tratamiento con NAC61-95.

La Tabla 3 muestra cada parámetro de marcha en el ensayo de marcha en valor medio $\pm$ error estándar.

Tabla 3

Efecto del compuesto (I) sobre los parámetros de marcha

Grupo		tratamiento simulado	administración del vehículo	administración del compuesto (I)
tratamiento / administración		vehículo/ vehículo	NAC61–95/vehículo	NAC61–95/ compuesto (I)
cantidad de animales (ratones)		16	16	16
área máxima de contacto	pata delantera derecha	0.32 ± 0.03	0.24 ± 0.02	0.29 ± 0.02
	pata trasera derecha	0.33 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.02
	pata delantera izquierda	0.31 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.30 ± 0.02
	pata trasera izquierda	0.31 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.31 ± 0.02
área de huella	pata delantera derecha	0.43 ± 0.04	0.33 ± 0.02	0.39 ± 0.02
	pata trasera derecha	0.41 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.03
	pata delantera izquierdo	0.42 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.40 ± 0.02
	pata trasera izquierda	0.39 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.38 ± 0.03
patrón de marcha	AA	0.00 ± 0.00	2.79 ± 2.36	0.00 ± 0.00
	AB	89.91 ± 3.36	74.11 ± 8.85	81.86 ± 4.25
	CA	4.18 ± 2.10	5.84 ± 2.45	13.39 ± 4.00
	CB	5.91 ± 2.30	17.26 ± 6.92	4.75 ± 1.79

AA: pata delantera derecha → pata trasera derecha → pata delantera izquierda → pata trasera izquierda

AB: pata delantera derecha → pata trasera izquierda → pata delantera izquierda → pata trasera derecha

5 CA: pata delantera derecha → pata delantera izquierda → pata trasera derecha → pata trasera izquierda

CB: pata delantera derecha → pata trasera izquierda → pata trasera derecha → pata delantera izquierda

10 El grupo de administración del vehículo mostró un área de contacto máxima y un área de marcha de la pata delantera derecha y la pata trasera izquierda significativamente pequeñas en comparación con el grupo de tratamiento simulado (ambos $p < 0.05$), cambio en el patrón de marcha (disminución del patrón AB, aumento del patrón CB) y se indujo trastorno del movimiento por tratamiento con NAC61–95. Por el contrario, el grupo de administración del compuesto (I) mostró un área de contacto máxima y un área de marcha de la pata trasera izquierda significativamente grandes en comparación con el grupo de administración del vehículo ($p < 0.05$), donde la tendencia del área de contacto máxima y del área de la marcha de la pata delantera derecha es grande ($p < 0.1$) y el patrón de marcha muestra un aumento del patrón AB y una reducción del patrón CB. De lo anterior, se halló una mejora del trastorno del movimiento inducido por

15 el tratamiento con NAC61–95 en el grupo de administración del compuesto (I).

A partir de la prueba antes mencionada, se pudo confirmar que el compuesto (I) tenía un tratamiento y/o efecto preventivo sobre α -sinucleinopatía, por ejemplo, enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares), y otros.

20 Si bien el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar directamente de forma individual, en general es deseable proporcionarlo como diversas preparaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se usan para animales o seres humanos.

25 La preparación farmacéutica de la presente invención puede contener el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de modo individual como ingrediente activo o como mezcla con cualquier otro ingrediente activo. Además, estas preparaciones farmacéuticas se producen mezclando el ingrediente activo con uno o varios tipos de portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyente, disolvente, excipiente, y similares) y de acuerdo con cualquier método bien conocido en el campo técnico de estudio de formulación de fármacos.

Como ruta de administración, se usa deseablemente una ruta más efectiva para el tratamiento, que puede ser oral o parenteral, por ejemplo, intravenosa, transdérmica, y similares.

30 Los ejemplos de la forma de administración incluyen comprimido, inyección, preparación externa, y similares.

Una forma apropiada para administración oral, por ejemplo, comprimido, y similares, se puede producir usando un excipiente como lactosa, y similares, disgregante como almidón, y similares, lubricante como estearato de magnesio, y similares, aglutinante como hidroxipropilcelulosa, y similares, entre otros.

- 5 Una forma apropiada para administración parenteral, por ejemplo, inyección, y similares se puede producir usando un diluyente o disolvente tal como solución salina, solución de glucosa, una mezcla de agua salada y solución de glucosa, y similares, entre otros.

- 10 Si bien una forma de dosis apropiada para una preparación externa no está limitada en particular, se pueden mencionar, por ejemplo, ungüento, crema, linimento, loción, cataplasma, emplasto, cinta, y similares. Por ejemplo, los ungüentos, cremas, y similares se pueden producir, por ejemplo, disolviendo o mezclando y dispersando el ingrediente activo en una base como petrolato blanco, y similares.

- 15 La dosis y la frecuencia de administración del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables varían según la forma de administración, la edad y el peso corporal de los pacientes, la naturaleza o gravedad del síntoma que se ha de tratar, y similares. En el caso de la vía oral, se administran en general 0.01 – 1000 mg, con preferencia, 0.05 – 100 mg, a un adulto de una vez a varias veces por día. En el caso de la administración parenteral como administración intravenosa, y similares, se administran en general 0.001 – 1000 mg, con preferencia, con preferencia 0.01 – 100 mg, a un adulto una vez a varias veces por día. En el caso de administración transdérmica, se administra en general una preparación externa que contiene 0.001 – 10% del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por aplicación de una a varias veces. Sin embargo, esta dosis y frecuencia de administración varían según las diversas condiciones antes mencionadas.

- 20 La presente invención se explica con mayor detalle a continuación, haciendo referencia a los ejemplos que no se construyen como limitativos.

Ejemplos

[Ejemplo 1]

- 25 Se prepara un comprimido que tiene la composición indicada a continuación por medio de un método convencional. El compuesto (I) (40 g), lactosa (286.8 g) y almidón de papa (60 g) se mezclan y se añade una solución acuosa al 10% (120 g) de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se amasa, se granula, se seca y se tamiza para dar gránulos para comprimir por medio de un método convencional. Los gránulos se mezclan con estearato de magnesio (1.2 g) y la mezcla se comprime con una máquina para hacer comprimidos con un troquel de 8 mm (fabricado por Kikusui, RT-15) para dar comprimidos (con contenido de 20 mg de ingrediente activo por comprimido).

- 30 **Tabla 4**
Formulación

	compuesto (I)	20 mg
	lactosa	143.4 mg
	almidón de papa	30 mg
35	hidroxipropilcelulosa	6 mg
	<u>estearato de magnesio</u>	<u>0.6 mg</u>
		200 mg

[Ejemplo 2]

- 40 Se prepara un inyectable con la siguiente composición por medio de un método convencional. El compuesto (I) (1 g) se mezcla con agua destilada inyectable, el pH se ajusta a 7 por adición de ácido clorhídrico y solución acuosa de hidróxido de sodio y se añade agua destilada inyectable para lograr una cantidad total de 1000 mL. La mezcla obtenida se llena asépticamente en un vial de vidrio de 2 mL para dar inyectables (con 2 mg de ingrediente activo por vial).

Tabla 5

Formulación

5	compuesto (I)	2 mg
	ácido clorhídrico	c. s.
	solución acuosa de hidróxido de sodio	c. s.
	<u>agua destilada inyectable</u>	<u>c. s.</u>
		2.00 mL

[Ejemplo de referencia 1]

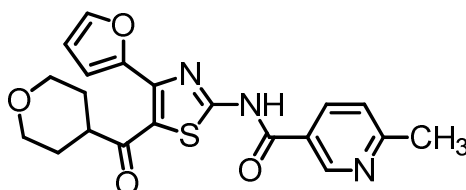
El compuesto (I) se obtuvo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 504 del documento WO 2005/063743.

Aplicabilidad industrial

- 10 La presente invención se puede utilizar para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (por ejemplo, disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria (en particular, trastorno de la memoria a corto plazo), deterioro de la cognición espacial visual, alteración olfativa, y similares), deterioro cognitivo causado por estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, y similares), entre otras),
- 15 enfermedad por cuerpos de Lewy (por ejemplo, deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, y similares), y otros.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento y/o la prevención de disfunción del lóbulo frontal, en donde la disfunción del lóbulo frontal es

(1) deterioro cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo causado por estrés crónico, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal; o

(2) deterioro cognitivo debido a un empeoramiento de la función de la dopamina en la corteza prefrontal medial.

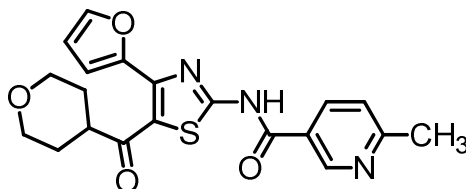
2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 2, en donde el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson es disfunción ejecutiva, trastorno de la memoria, deterioro de la cognición espacial visual o alteración olfativa.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es deterioro cognitivo causado por estrés crónico.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 1, en donde el deterioro cognitivo es demencia con cuerpos de Lewy.

6. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad por cuerpos de Lewy.

7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es enfermedad difusa por cuerpos de Lewy.

9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es demencia con cuerpos de Lewy.

10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable para uso de acuerdo con el punto 6, en donde la enfermedad por cuerpos de Lewy es trastorno del movimiento asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy.