



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 367 408**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08787963 .1**

(96) Fecha de presentación : **16.04.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2146714**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

(54) Título: **Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para el tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.**

(30) Prioridad: **19.04.2007 FR 07 02853**

(73) Titular/es: **SANOFI**
174, Avenue de France
75013 Paris, FR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

(72) Inventor/es: **Delay-Goyet, Philippe;**
Delgurge, Claire;
Menet, Christine;
Poughon, Gilles y
Ravinet-Trillou, Christine

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

(74) Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para el tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson

La presente invención tiene por objeto la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de hidrato, de solvato, de base o de sal de adición a un ácido, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.

La 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida o también denominada *N*-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinio)-4-ciclopropilmetoxi-5-metoxipiridin-2-carboxamida, es conocida por entrar en la composición de medicamentos destinados al tratamiento de diferentes patologías, particularmente inflamaciones articulares, artritis, artritis reumatoide, así como para el tratamiento de los trastornos de la memoria asociados a la enfermedad de Alzheimer. Este compuesto, en forma de hemihidrato, se describe por ejemplo en el documento WO95104045 (compuesto referenciado FR).

Existe la necesidad de encontrar medicamentos que permitan tratar de forma preventiva a los pacientes frente al agravamiento de los trastornos motores que están asociados a la enfermedad de Parkinson. Los estudios en animales han mostrado que una vía posible es la administración de compuestos que puedan inhibir las fosfodiesterasas 4 (PDE 4), tales como por ejemplo el rolipram. Sin embargo, los estudios clínicos han mostrado que este compuesto, así como otros inhibidores de PDE 4, inducen efectos eméticos que no permiten su utilización en terapia.

Se ha encontrado ahora que la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida puede utilizarse en el tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson, evitando los efectos eméticos a dosis terapéuticas aceptables.

Un primer objeto de la invención se refiere por tanto a la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.

Según un modo de ejecución de la invención, la utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida puede hacerse en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Las sales utilizables en el marco de la invención pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, forman igualmente parte de la invención.

La utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida según la invención puede hacerse igualmente en forma de hidrato o de solvato. Por hidrato o solvato, se entiende la asociación o la combinación de una o varias moléculas de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida con una o varias moléculas de agua o de disolvente.

En el sentido de la presente invención, se entiende por trastorno motor asociado a la enfermedad de Parkinson los trastornos siguientes : bradiquinesia, aquinesia, rigidez, trastornos e inestabilidad postural, perturbación de la conducta, temblores, trastornos de la expresión escrita y oral, disfagia, trastornos respiratorios, trastornos vesico-esfinterianos.

Un segundo objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables para la utilización tal como se reivindica.

La composición utilizada según la invención comprende una dosis eficaz del principio activo.

Por ejemplo, las dosis diarias de principio activo utilizables según la invención son de 0,001 a 10 mg/día.

Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas. Dichas dosificaciones no están fuera del alcance de la invención.

Los excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

La composición puede administrarse por vía oral, parenteral o rectal.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración

sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, pueden utilizarse los principios activos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

5 Cuando se prepara una composición en forma de comprimido, se mezcla el principio activo con uno o varios excipientes farmacéuticos, tales como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, sílice, goma arábiga, manitol, celulosa microcristalina, hipromelosa o análogos.

Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa, con un derivado celulósico o con otras materias adaptadas para el recubrimiento. Los comprimidos pueden realizarse mediante diferentes técnicas, tales como compresión directa, granulación seca o húmeda o la fusión en caliente.

10 También puede obtenerse una composición farmacéutica en forma de cápsula mezclando el principio activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes compatibles desde un punto de vista farmacológico, por ejemplo, propilenglicol o butilenglicol.

15 Como ejemplo, una forma unitaria de administración de 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de comprimido comprende los ingredientes siguientes :

4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida	1 mg
Manitol	224 mg
Croscarmelosa sódica	5 mg
Almidón de maíz	15 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2 mg
Esterato de magnesio	3 mg

Se han evaluado en el ratón a partir de un modelo de pérdida de neurona dopaminérgica los efectos de la 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida utilizada según la invención.

20 **Ejemplo 1: Protección en un modelo de la enfermedad de Parkinson (pérdida de neuronas dopaminérgicas en el ratón intoxicado con MPTP (1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina):**

Los ratones C57BL6 reciben 4 inyecciones de 20 mg/kg de MPTP por vía intra-peritoneal, separadas cada una 2 horas. La 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en disolución en el vehículo (metilcelulosa (MC) (0,6%) + Tween-80 (0,5%)) se administra por cebado entre la 2^a y la 3^a inyección de MPTP y justo después de la última inyección de MPTP, a continuación 2 veces por día durante 17 días a las dosis totales diarias de 0,015 y 0,050 mg/kg. Veinticuatro horas después del último tratamiento, se extrae el estriatum y se cuantifican los sitios de captura de la dopamina por un método de unión de GBR12935 (1-[2-(difenil-metoxi)etil]-4-(3-fenilpropil)-piperazina).

30 Después de la inyección de MPTP, la densidad de los sitios de captura de la dopamina corresponde solamente a 58% ($p<0,01$) de la medida en los animales sanos. El tratamiento con 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida ha mostrado una capacidad para proteger la disminución inducida por la MPTP : la densidad de los sitios de captura de la dopamina alcanza 82% y 85% del nivel observado en los animales sanos respectivamente a las dosis de 0,015 y 0,050 mg/kg/día ($p<0,01$ en comparación con los animales que reciben solamente la MPTP).

35 **Ejemplo 2: Evaluación de los efectos eméticos de la 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida.**

El poder emético de la 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida se ha evaluado en el hurón. Se han utilizado dos grupos de hurones, recibiendo el primero el vehículo (PEG200) y el segundo la 4-ciclopropilmethoxy-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en disolución en el vehículo (PEG 200), por cebado oral. Los animales se han observado de forma continua durante las 2 horas siguientes a la administración, a continuación una vez por hora hasta 6 horas después de la administración. Se han anotado los signos cíclicos (en particular mareos y vómitos).

Administrado a 0,1 mg/kg, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida no induce ningún mareo ni vómito en los 5 hurones tratados.

Estos resultados muestran que la administración a una dosis terapéutica de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida para tratar los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson, 5 no entraña efecto emético.

Ejemplo 3: Evaluación de los efectos eméticos de la (R)-(-)-rolipram ((4R)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]pirrolidin-2-ona).

Se ha evaluado en el hurón el poder emético del (R)-(-)-rolipram. Se han utilizado dos grupos de hurones, recibiendo el primero el vehículo (PEG200) y el segundo la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en disolución en el vehículo (PEG 200), por cebado oral, a las dosis de 0,05 mg/kg y de 0,1 mg/kg. Los animales se han observado de forma continua durante las 2 horas siguientes a la administración, a continuación una vez 10 por hora hasta 6 horas después de la administración. Se han anotado los signos clínicos.

Administrado a 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg, el (R)-(-)-rolipram induce vómitos en los hurones tratados.

Los resultados del ejemplo 3 muestran que la administración de una dosis terapéutica de (R)-(-)-Rolipram entraña 15 efectos eméticos.

Así, la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida es útil en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson, evitando eventuales efectos eméticos.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida en forma de hidrato, de solvato, de base o de sal de adición a un ácido, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.

5 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la 4-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-5-(metoxi)piridin-2-carboxamida está en forma de base.

10 3. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que los trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson son bradiquinesia, aquinesia, rigidez, trastornos e inestabilidad posturales, perturbación de la marcha, temblores, trastornos de la expresión escrita y oral, disfagia, trastornos respiratorios, trastornos vesico-esfínterianos.

4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que evita los efectos eméticos.

5. Utilización según la reivindicación 4, que no induce ningún mareo ni vómito.