



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 481**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/00** (2006.01)  
**C07D 239/00** (2006.01)  
**C07D 491/00** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03714995 .2**  
96 Fecha de presentación : **03.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1490338**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Uso de un antagonista del adrenoreceptor alfa2 para enfermedades relacionadas con el SNC.**

30 Prioridad: **03.04.2002 US 369323 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2011**

73 Titular/es: **ORION CORPORATION**  
**Orionintie 1**  
**02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es: **Sallinen, Jukka y**  
**Sirviö, Jouni**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 367 481 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 un antagonista del adrenoceptor alfa2 para enfermedades relacionadas con el SNC

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un antagonista del adrenoceptor alfa2 en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de síntomas de trastornos y estados asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz. Más específicamente, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del adrenoceptor alfa2, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C, a un mamífero que necesita un tratamiento de ese tipo.

**Antecedentes de la invención**

15 Las publicaciones y otros materiales usados en el presente documento para esclarecer los antecedentes de la invención y en casos particulares para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica se incorporan mediante referencia.

20 El reflejo de sobresalto es una respuesta de latencia corta de la musculatura esquelética producida por un estímulo auditivo repentino. La inhibición del prepulso (PPI) de la respuesta de sobresalto se refiere a la reducción en la respuesta de sobresalto provocada por un estímulo de baja intensidad que no provoca sobresalto (el prepulso) que se presenta poco antes del estímulo de sobresalto. Puede usarse la PPI como una medida funcional de regulación sensoriomotriz y parece estar presente en todos mamíferos, incluyendo ratas y seres humanos (Swerdlow, N. R. *et al.*, *The Archives of General Psychiatry* 51 (1994) 139-154). Se observan déficits de regulación sensoriomotriz, es decir PPI, en subgrupos de pacientes con ciertos trastornos neuropsiquiátricos, tales como esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasmo y otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos (Braff, D. L. *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)* 156 (2-3) (2001) 234-258), y trastorno de pánico (Ludewig, M. S. *et al.*, *Depression and Anxiety* 15 (2002) 55-60). Estos déficits de PPI pueden producirse en animales mediante psicoestimulantes, tales como d-anfetamina o fenciclidina (PCP), e invertirse mediante algunos antipsicóticos. Se ha mostrado que el modelo de PPI tiene una alta validez predictiva y por tanto se usa ampliamente en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos (Swerdlow, N. R. *et al.*, *The Archives of General Psychiatry* 51 (1994) 139-154). Algunos, pero no todos, los antipsicóticos también tienen efectos potenciadores de PPI débiles en sí mismos. Los mecanismos de cómo se modula la PPI en el SNC son complicados y sólo se entienden parcialmente.

35 Los adrenoceptores alfa2, que incluyen tres subtipos (alfa2A, alfa2B, y alfa2C) codificados por tres genes, median muchos de los efectos en el sistema nervioso central (SNC) de la norepinefrina y regulan la liberación de varios otros neurotransmisores además de la norepinefrina. Se sugiere que los adrenoceptores alfa2 presentan papeles reguladores en diversos trastornos neuropsiquiátricos, pero su significación en el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos para trastornos del SNC, especialmente el papel de cada subtipo de receptor alfa2, es poco conocido debido a la falta de disponibilidad de ligandos selectivos para cada uno de los subtipos de adrenoceptor alfa2. Sin embargo, se han logrado algunas hipótesis acerca de la significación de los subtipos alfa2 en trastornos del SNC mediante estudios que emplean ratones con expresión del subtipo alfa2 genéticamente alterada, lo que ha producido nuevas hipótesis acerca de las posibles acciones de los ligandos selectivos para el subtipo alfa2 (MacDonald, E. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 18 (1997) 211-219; Scheinin, M. *et al.*, *Life Sci* 68(19-20) (2001) 2277-85).

50 Se conoce que los agonistas del adrenoceptor alfa2 no selectivos de subtipo disminuyen el reflejo de sobresalto y los antagonistas potencian el reflejo de sobresalto. Sin embargo, no están claros los efectos de los antagonistas o agonistas de alfa2 sobre el fenómeno regulación sensoriomotriz (es decir sobre la inhibición del prepulso del reflejo de sobresalto); la conclusión general es que la PPI no se ve alterada, pero la interpretación se confunde por los efectos de los fármacos alfa2 sobre el sobresalto en sí mismo (Geyer, M. A. *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)* 156 (2-3) (2001) 117-154).

55 El documento WO-A-2001 64645 da a conocer el uso de antagonistas del receptor alfa2C tales como acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

**Sumario de la invención**

60 El objeto de la presente invención es proporcionar una nueva posibilidad de tratamiento para los síntomas de enfermedades y estados caracterizados por déficits en la regulación sensoriomotriz. La invención describe cómo un antagonista del adrenoceptor alfa2C selectivo de subtipo, pero no antagonista del adrenoceptor alfa2 no selectivo de subtipo, potencia la regulación sensoriomotriz (es decir la inhibición del prepulso de reflejo de sobresalto) en sí misma y especialmente cuando la regulación sensoriomotriz que funciona normalmente se perturba mediante el psicoestimulante fenciclidina (PCP).

Se expondrán ventajas y objetos adicionales de la invención en parte en la siguiente descripción, y será obvio en parte a partir de la descripción, o puede aprenderse mediante la práctica de la invención. Se realizarán y se lograrán los objetos y ventajas de la invención por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son sólo explicativas y a modo de ejemplo y no son restrictivas de la invención tal como se reivindica.

### Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A y 1B muestran el efecto del antagonista alfa2C selectivo acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amina (JP-1302) (documento WO 01/64645) sobre el reflejo de sobresalto y su inhibición del prepulso en ratas. El antagonista del alfa2 selectivo potenció la regulación sensoriomotriz (% de inhibición del prepulso) sin afectar significativamente a la reactividad de sobresalto a pulsos intensos sin prepulsos. Los asteriscos se refieren a diferencias significativas entre el vehículo y el grupo de tratamiento  $p < 0,05$ ; prueba a posteriori de LSD y ANOVA unilateral.

Las figuras 2A y 2B muestran el efecto del antagonista alfa2C acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amina (JP-1302) y el antagonista alfa2 no selectivo de subtipo del adrenoceptor alfa2 atipamezol sobre el reflejo de sobresalto y la inhibición del prepulso en ratas tratadas previamente con el psicoestimulante fenciclidina (PCP). PCP altera claramente la PPI y esto se contrarrestó eficazmente mediante el antagonista alfa2C selectivo de subtipo, pero no mediante el antagonista alfa2 no selectivo de subtipo de receptor atipamezol. Los asteriscos se refieren a diferencias significativas en comparaciones estadísticas entre el vehículo (veh) + PCP y otros grupos de tratamiento. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; prueba a posteriori de LSD y ANOVA unilateral.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un uso novedoso de un antagonista del adrenoceptor alfa2 para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de síntomas de trastornos y estados asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz en mamíferos, incluyendo seres humanos y animales. Los resultados que van a presentarse a continuación muestran que un antagonista del adrenoceptor alfa2C selectivo de subtipo, pero no el antagonista del adrenoceptor alfa2 no selectivo de subtipo, potencia la regulación sensoriomotriz (es decir la inhibición del prepulso de reflejo de sobresalto) en sí mismo.

En un estudio previo (Sallinen, J. *et al.*, J. Neurosci. 18 (1998) 3035-42), se asoció la mutación deficiente de alfa2C con la PPI debilitada mientras que la sobreexpresión de alfa2C mostró una PPI aumentada. Por tanto, se especuló que fármacos selectivos del subtipo alfa2C pueden tener valor terapéutico en trastornos asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz. El antagonista alfa2C selectivo novedoso acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amina (JP-1302) se ha sometido ahora a prueba para determinar su valor terapéutico en trastornos asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz. Los resultados obtenidos con antagonista alfa2C resultaron ser inesperados, puesto que los estudios previos con ratones transgénicos sugerían que un agonista alfa2C (pero no un antagonista) potenciaría la PPI (puesto que la sobreexpresión de alfa2C potenció la PPI). Además, la magnitud del efecto del antagonista alfa2C acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amina (JP-1302) puede considerarse sorprendentemente, y el efecto observado no podría haberse anticipado con una base teórica (la expresión de alfa2C genéticamente alterada no afectó a la PPI alterada por PCP, Sallinen, J. *et al.*, J. Neurosci. 18 (1998) 3035-42).

Con el fin de estudiar el efecto de los antagonistas alfa2 sobre el reflejo de sobresalto y su inhibición del prepulso, se trataron previamente grupos de ratas ( $n = 10$ /grupo) con el antagonista alfa2C o el vehículo 20 minutos antes de la medición de la reactividad del sobresalto acústico y la PPI en un sistema de pruebas diseñado para estudios de sobresalto (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, EE.UU.). En un experimento posterior se estudiaron los efectos del antagonista alfa2C selectivo de subtipo del adrenoceptor alfa2 y/o el antagonista no selectivo de subtipo atipamezol (Haapalinna, A. *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 356 (1997) 570- 582) sobre la alteración de la PPI inducida por PCP. Los antagonistas se administraron 20 minutos, y PCP o vehículo 10 minutos, antes del inicio de las mediciones de sobresalto. El método corresponde por lo demás al procedimiento descrito en Sallinen, J. *et al.*, J. Neurosci. 18 (1998) 3035-42.

Se encontró que el antagonista alfa2C selectivo de subtipo de receptor acridin-9-il-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amina (JP-1302) no afectó al reflejo de sobresalto en sí mismo, pero aumentó de manera eficaz y de manera dependiente la dosis la PPI (figuras 1A y 1B). Se observó el efecto del antagonista alfa2C de manera especialmente clara en presencia de PCP (figuras 2A y 2B). En las figuras 2A y 2B también se muestra que el antagonista alfa2 específico y potente atipamezol, que no tiene selectividad de subtipo del adrenoceptor alfa2, aumentó significativamente la reactividad de sobresalto en sí misma, pero no tuvo efecto sobre el fenómeno de la PPI; esto indica la importancia del antagonismo selectivo de subtipo del adrenoceptor alfa2C.

Los presentes hallazgos sugieren que puede usarse un antagonista selectivo del adrenoceptor alfa2C para tratar síntomas de trastornos y estados asociados con el déficit en la regulación sensoriomotriz, particularmente síntomas de trastornos y estados en los que los déficits en la regulación sensoriomotriz dan como resultado la inundación sensorial y fragmentación cognitiva provocando disfunción en la atención y percepción.

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de un antagonista del adrenoceptor alfa2, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C, en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de síntomas de trastornos o estados asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz, en el que el trastorno o estado es trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasma y otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos, enfermedad de Huntington o trastorno de pánico.

Además, dichos síntomas, que están habitualmente asociados con los trastornos o estados anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a, alucinación, delirio, paratimia, agitación, trastorno cognitivo psicótico (incluyendo déficits en el pensamiento y el habla), aislamiento social y síntomas de abstinencia (incluyendo delirio) asociados con dejar de fumar o alcoholismo o toxicomanía.

Estos síntomas también pueden observarse en animales en circunstancias excepcionales, por ejemplo, durante el abandono de los amos o durante transporte.

Además, la presente invención se refiere al uso de un antagonista del adrenoceptor alfa2, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C, en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de síntomas de trastornos y estados asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz en un mamífero.

Para los fines de la invención el término "tratamiento" significa el tratamiento con el fin de remediar o aliviar los síntomas del trastorno o estado, y el tratamiento con el fin de prevenir el desarrollo o la exacerbación de los síntomas.

Para los fines de la invención el término "antagonista selectivo de alfa2C" o "un antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C" se refiere a un compuesto que no tiene otra afinidad principal por otros subtipos de adrenoceptor alfa2 que por el subtipo del adrenoceptor alfa2C. Por consiguiente, el antagonista del adrenoceptor alfa2 debe ser al menos diez veces más selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C que para otros subtipos de adrenoceptor alfa2.

Además, el uso de un antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C en combinación con otra medicación psiquiátrica, que se usa en estados en los que pueden aparecer déficits en la regulación sensoriomotriz, será terapéuticamente beneficioso proporcionando o bien un tratamiento eficaz a pacientes resistentes a los dichos agentes terapéuticos convencionales solos, o bien proporcionando una acción sinérgica con los dichos agentes terapéuticos convencionales. Tal medicación psiquiátrica incluye, pero no se limita a, un fármaco antipsicótico, antidepresivo o ansiolítico, fármaco que no necesita tener un efecto sobre los déficits en la regulación sensoriomotriz.

El antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C y el segundo compuesto debe administrarse preferiblemente al paciente durante el mismo periodo de tratamiento. Lo más preferiblemente, el antagonista del adrenoceptor alfa2 selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C y el segundo compuesto debe administrarse simultáneamente. Según una realización particularmente preferida, estos compuestos se administran a partir de la misma forma farmacéutica.

Tal terapia de combinación permitirá el uso de dosis más pequeñas de dichos compuestos y de ese modo reduce sustancialmente sus posibles efectos sedantes, su alteración sobre la funcionalidad motora, y otros efectos adversos tales como efectos hipotensivos.

Para los fines de la invención el antagonista del adrenoceptor alfa2; o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, selectivo para el subtipo del adrenoceptor alfa2C puede administrarse mediante diversas vías. Las vías de administración típicas incluyen, pero no se limitan a, vías oral, transdérmica, transmucosa, y parenteral. Un experto en la técnica reconocerá las formas farmacéuticas adecuadas en el método de la presente invención.

La cantidad precisa del fármaco que va a administrarse a un mamífero según la presente invención depende de numerosos factores conocidos por el experto en la técnica, tales como el compuesto que va a administrarse, el estado general del paciente, el estado que va a tratarse, la duración deseada del tratamiento, el tipo de mamífero, el método y la vía de administración etc. Para un antagonista alfa2C selectivo de subtipo la dosificación diaria habitual será de desde 1 hasta 500 mg, preferiblemente desde 10 a 30 mg, dividido en de 1 a 4 dosis individuales.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de un antagonista del adrenoceptor alfa2C selectivo, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de síntomas de trastornos y estados asociados con déficits en la regulación sensoriomotriz, en el que el trastorno o estado es trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasmo y otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos, enfermedad de Huntington o trastorno de pánico.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1 en el que el trastorno es trastorno obsesivo-compulsivo.
3. Uso según la reivindicación 1 en el que el trastorno es síndrome de Tourette.
- 15 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el síntoma es alucinación, delirio, paratimia, agitación, trastorno cognitivo psicótico, aislamiento social y/o síntoma de abstinencia asociado con dejar de fumar o alcoholismo o toxicomanía.
5. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es alucinación.
- 20 6. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es delirio.
7. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es paratimia.
8. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es agitación,
- 25 9. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es trastorno cognitivo psicótico.
10. Uso según la reivindicación 4, en el que el síntoma es aislamiento social.
- 30 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el producto farmacéutico es para el tratamiento en combinación con otra medicación psiquiátrica.
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el producto farmacéutico es para el tratamiento en un ser humano.

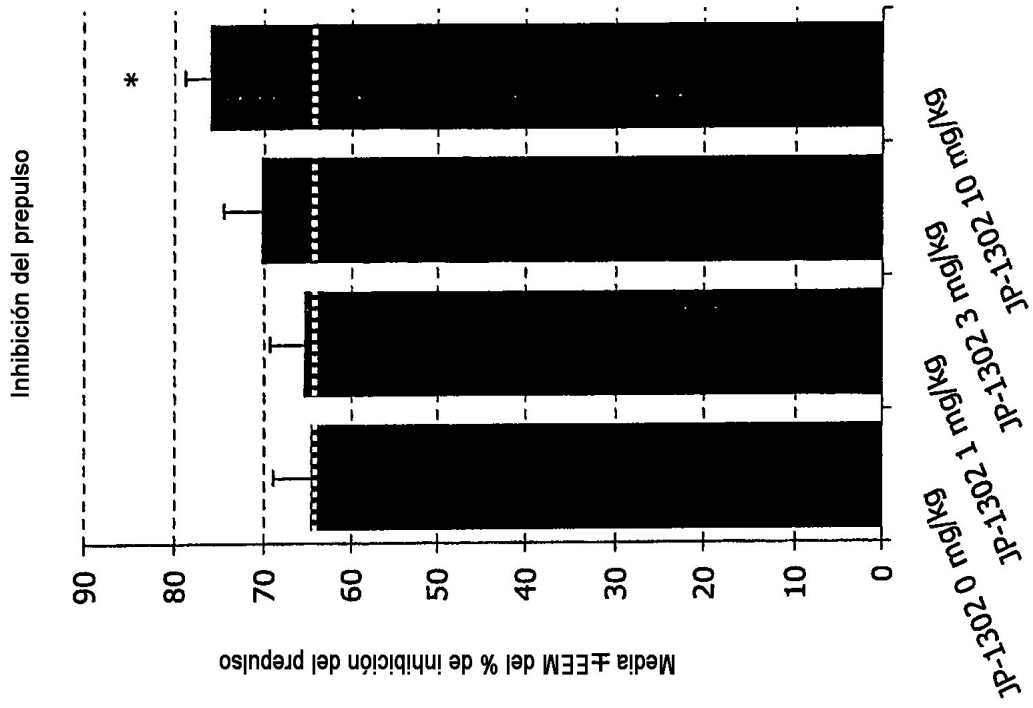


FIG. 1B

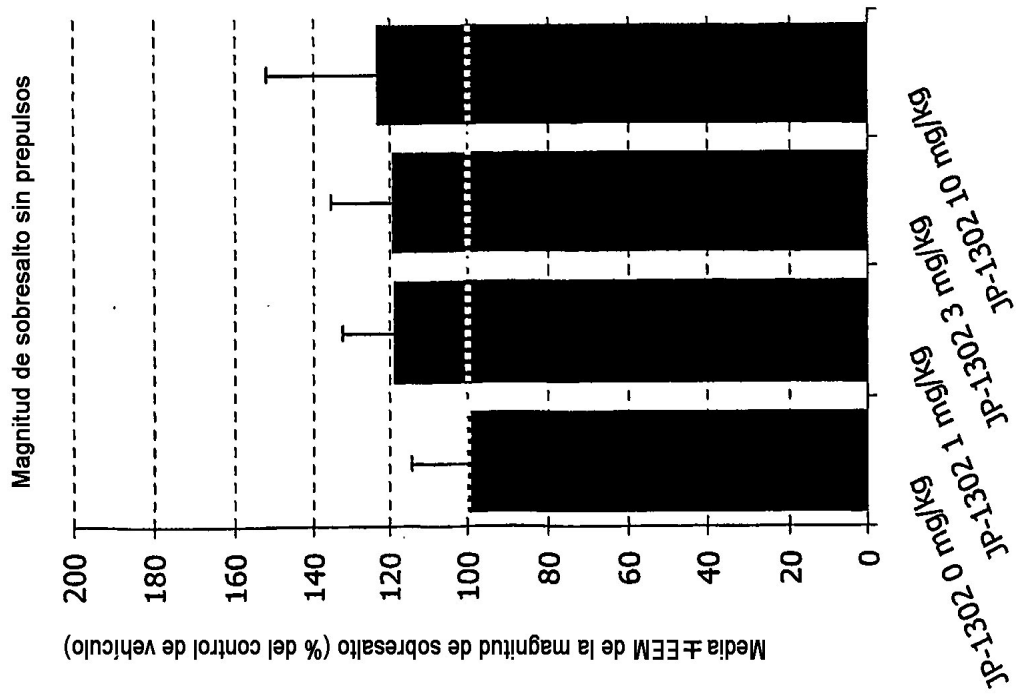


FIG. 1A

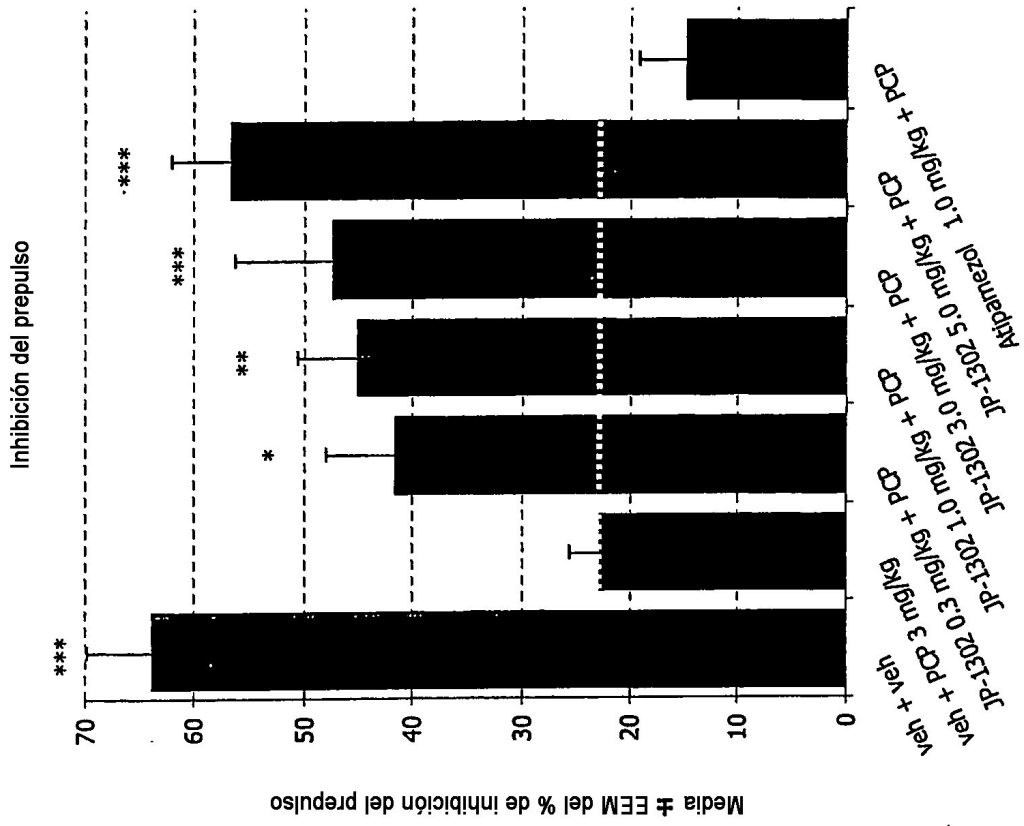


FIG. 2B

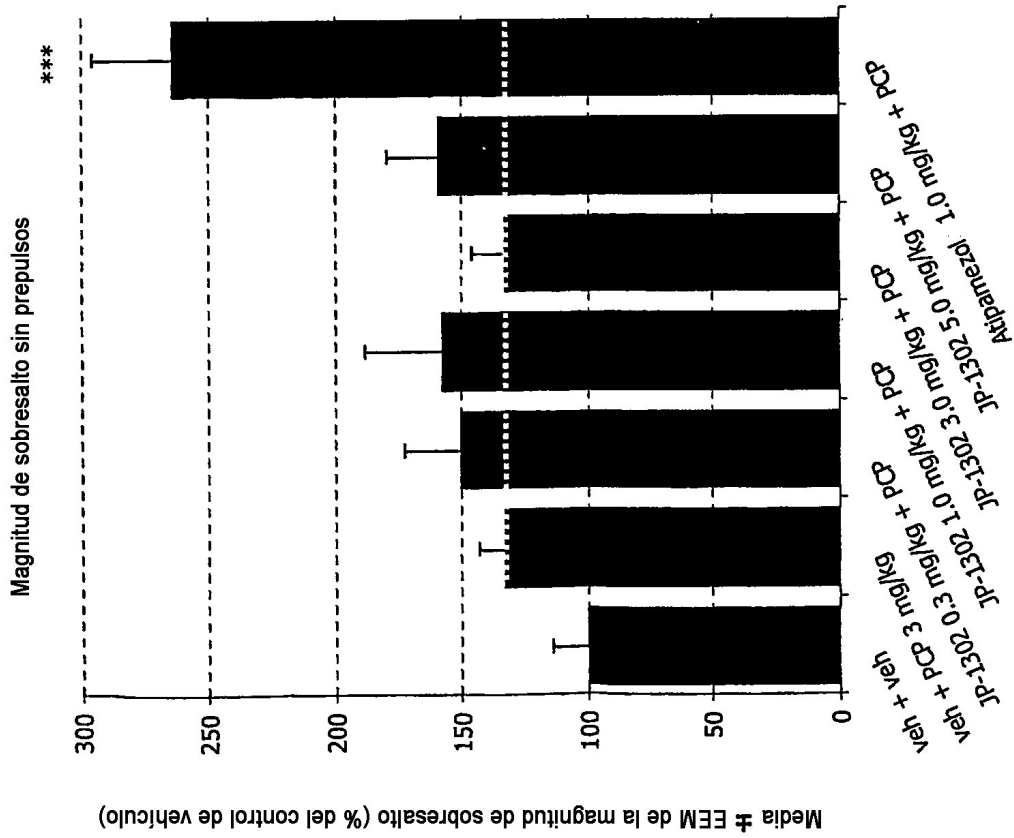


FIG. 2A