



SOLICITUD DE  
PATENTE  
INVENCION

Superindustria y Comercio  
Folios: 69  
Radicación: 022/9/40 00000000  
Fecha (A.D.): 2000-10-19 16:56:16  
Tramite: C32 PATENTES 6 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2523 DIVISION DE CUENTAS CIENTIFICAS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social WARNER LAMBERT COMPANY  
No. de Identificación \_\_\_\_\_  
Representante Legal (Persona Jurídica) \_\_\_\_\_  
País de Domicilio EE.UU  
Departamento o Estado New Jersey  
Dirección 201 Tabor Road  
Ciudad Morris Plains Teléfono \_\_\_\_\_

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre RODOLFO RODRIGUEZ MADRID  
Dirección y Domicilio Transv. 6 No. 27-10 Pent-House Edif. Antares  
Ciudad SANTAFE DE BOGOTA Teléfono 3-347284

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dijkstra, Durk; Venhuis, Bastiaan Johan ;  
Meltzer, Leonard Theodore; Wikstrom, Hakan Vilhelm;  
Wise, Lawrence David; Wustrow, Davied Juergen.  
Identificación Ciudadanos de: Países Bajos; EE.UU; Países Bajos; Suecia;  
EE.UU; EE.UU.  
Dirección: De Meidoorn 26, NL-9781 VP, Los Países Bajos;  
2906 Renfrew, Ann Arbor, Michigan 48105, EE.UU;  
Vriesstraat 33, NL-9741 AG, Los Países Bajos;  
Elsschotlaan 32, NL-9721 WN, Los Países Bajos;  
1241 Barrister, Ann Arbor, 48105 EE.UU; y 5101 John Holmes  
Road, Michigan 48103, EE.UU.  
Dirección Bedum; Ann Arbor; Groningen; Groningen;  
Ciudad Ann Arbor y Ann Arbor. Respectivamente Teléfono \_\_\_\_\_

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención METODO PARA TRATAR EL MAL DE PARKINSON A TRAVES DE LA ADMINISTRACION  
DE (-)- 5-CETO-2-N, N-DI-N-PROPILAMINO-TETRAHIDROTETRALINA.

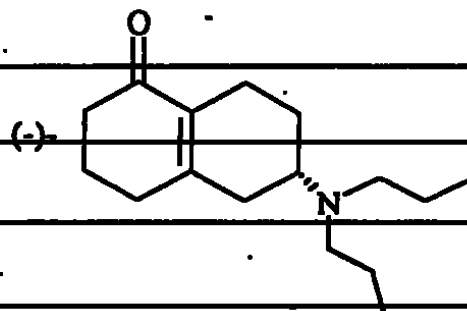
PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

(33) País EE.UU (32) Fecha OCTUBRE 20/1999 (31) No. Solicitud 60/160.716

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K<sup>31</sup>/122

**RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD**  
El mal de Parkison se trata con un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**ANEXOS DE LA SOLICITUD**

|                                                                                                                            |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica                                | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No. 17877 de Octubre 22 de 1997) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa respectiva                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación                                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Andina: SI                                                                                      |                                     |
| Copia de la primera solicitud                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| Traducción oficial                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Unionista:                                                                                      |                                     |
| Copia certificada primera solicitud:                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior |                                     |
| Traducción simple                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Capítulo descriptivo                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dibujos, planos necesarios                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Capítulo reivindicatorio                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo propietarios según formato                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo temático según formato                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Extracto para publicación según formato                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Otros Documentos                                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

//

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC. 3'792.584-Cartagena

T.P.No 59.363

2010/

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 97061995 000100 Folios : 1  
Fecha (GIR): 1997-11-19 09:44:23  
Trámite : 015 PROTOCOLOS 034 RESPUESTA  
Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Santafé de Bogotá D.C.,

Doctor (a)  
RODRIGUEZ MADRID RODOLFO  
CRA: 7 # 17-64 OF. 903  
BOGOTA

*Nov. 24/97*

REF: No. RADICACION 97 - 61995 - 0000 00  
Trámite : 015 PROTOCOLOS  
Actuación : 034 RESPUESTA

PODERDANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY

FECHA OTORGAMIENTO: 22/10/1997

NUMERO PROTOCOLO : 17877

Apreciado(a) doctor(a) :

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el número arriba indicado.

Hasta una próxima oportunidad.

*Heleña Londoño*  
HELENA LONDOÑO PARAMILLO  
Jefe - División Signos Distintivos

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°  
Conmutador 334 1221-334  
Fax 281 3125  
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia



AGENCIA NOTARIAL



LEANDRO N. ALEM PORACE  
Escribano Público 337

# TESTIMONIO

B 008877044

FOLIO 1618.- PRIMER TESTIMONIO.

1 ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS VEINTITRES..- En la Ciudad de  
2 Buenos Aires; Capital de la República Argentina, a diez de  
3 octubre de mil novecientos noventa y siete, ante mi, Escribano  
4 Autorizante, titular del Registro Notarial número  
5 1331, COMPARECE el Doctor Daniel SOYTIA, argentino, casa-  
6 do, mayor de edad, L.E. número 4.526.965, domiciliado en  
7 Avenida Leandro N. Alem 651, 5º piso, de esta Ciudad; per-  
8 sona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DI-  
9 CE: I.- Que por escritura del 14 de octubre de 1996, pasa-  
10 da al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta  
11 Ciudad, a cargo del Escribano A. Chacra Larrory, la que en  
12 su original tengo a la vista y en fotocopia debidamente  
13 autenticada, obra agregada al folio 1510 del Protocolo co-  
14 rriente de este Registro, se protocolizó un Poder otorgado  
15 por "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor  
16 Road, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.; a su fa-  
17 vor.- II.- Que viene por la presente a SUSTITUIR el citado  
18 mandato, reservándose para si las facultades, a favor de  
19 RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" y/o Rodolfo RODRIGUEZ MADRID y/o  
20 Carlos Julio BUITRAGO GARZON y/o Marina RODRIGUEZ MADRID  
21 con domicilio en Carrera 7a., No 17-64, Of. 903, Santa Fe  
22 de Bogota, D.C., Colombia; para actuar en dicho país, con  
23 las siguientes facultades: "..... poder amplio y suficien-  
24 te para recabar de las autoridades nacionales que corres-



B 008877044

ponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la ob-  
tención de Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus reno-  
vaciones y realizar todos los trámites conducentes para  
proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto los  
faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales,  
administrativas y/o judiciales, todos los trámites neces-  
arios a los objetos indicados; presentar solicitudes, ale-  
gatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de-  
sistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transfe-  
rencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros  
valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; fir-  
mar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas;  
para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer  
cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales,  
judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como  
demandado, para proteger los intereses del mandante, con  
facultad de substituir este instrumento y revocar tal  
substitución.- Se deja constancia que las facultades enu-  
meradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y  
no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo  
motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer  
sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la  
ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuen-  
cia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón  
de la legislación que en el futuro se promulgue...." LO

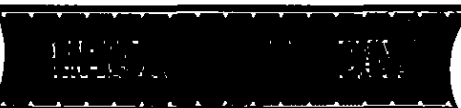


## TESTIMONIO

B 008877045

TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó el compareciente por ante mí, en prueba de conformidad, de lo que doy fe.- SIGUE UNA FIRMA.- Está mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE. CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí, ALEJANDRO MARIA LIPORACE, titular del Registro 1331 de esta Ciudad, al folio 1618 del Protocolo del año en curso de este Registro a mi cargo y al que me remito, doy fe.- PARA LOS APODERADOS expido este PRIMER TESTIMONIO en dos fojas de Actuación Notarial números B 008877044 y B 008877045, las que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento, CONSTE.-

ALEJANDRO M. LIPORACE  
MATRICULA 2627  
ESCRIBANO PUBLICO



637014038

20-01-1987

1987-10-14

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina,  
en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma  
y el sello del escribano don ALEJANDRO MARIA LIPORACE  
obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo  
el N° .....002799628..... Serie L. La presente legalización no juzga sobre  
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de octubre de 1987



*Faila*  
ELENA VALENTINIS DE FAILLA  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
EX CONSEJERA LEGALIZADORA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

215150

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

97 OCT 21 PM 12:33

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ESTE DOCUMENTO CARECE  
DE VALOR SIN EL TICKET  
DE MAQUINA ADHERIDO

HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería  
Argentina, certifica que la firma que aparece  
en el presente documento y la  
similitud con la que obra en nuestro registro.

PROL ELBA A. STAFFIERI  
DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES

MINIST. DE RR.EE.  
COM. INT. Y CULTO  
LEGALIZACIONES

14/10/97 1000000

DER. VARIOS 34.00  
CAJA



2435-  
señala que la firma que aparece  
en el presente documento  
corresponde a la del Sr.  
ELBA A. STAFFIERI

Se ejerce en la fecha allí  
prevista las funciones de  
Departamento de Legalizaciones  
Ministerio de Relaciones Exteriores  
Cónsul no asume responsabilidad  
por el contenido

5 OCT 1997  
Miguel Muñoz Paladines  
Primer Secretario  
Encargado Funciones Consulares

IMPORTE: US\$ 21.-

MÉTODO PARA TRATAR EL MAL DE PARKINSON A TRAVÉS DE LA  
ADMINISTRACIÓN DE (-)-5-CETO-2-N,N-DI-N-PROPILAMINO-  
TETRAHIDROTETRALINA

Campo de la Invención.

La presente invención apunta a describir un método para tratar el mal de Parkinson a través de la administración de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina.

Antecedentes de la Invención.

Las enfermedades neurodegenerativas se vuelven más frecuentes en la población en proceso de envejecimiento. Una enfermedad neurodegenerativa que típicamente aparece entre los 50 y los 80 años es el mal de Parkinson. El mal de Parkinson es un desorden que se produce en el cerebro caracterizado por temblores y por una dificultad para caminar, moverse, y coordinar.

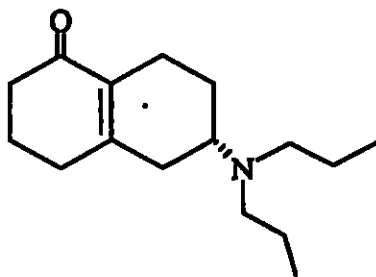
Parece ser que la enfermedad del Parkinson es provocada por un deterioro progresivo de las neuronas que contienen dopamina en la zona compacta de la sustancia nigra del cerebro. La dopamina es un neurotransmisor químico utilizado por las células del cerebro

para transmitir impulsos que controlen o modulen el movimiento de los músculos periféricos. La pérdida de las neuronas que contienen dopamina causa una reducción en la cantidad de dopamina disponible para el organismo. Se cree que la insuficiencia de dopamina perturba el balance entre la dopamina y otros neurotransmisores como puede ser la acetilcolina. Cuando los niveles de dopamina se ven reducidos, las células nerviosas no pueden transmitir los impulsos en forma adecuada, lo que genera una pérdida del control y función de los músculos.

Actualmente, no existe una cura conocida para el mal de Parkinson. Los tratamientos apuntan típicamente a controlar los síntomas que provoca el mal de Parkinson, principalmente a través del reemplazo de la dopamina, ya sea con L-DOPA que se metaboliza como dopamina, o la administración de agentes químicos que estimulan los receptores de dopamina. Los tratamientos actuales para disminuir la progresión de la enfermedad incluyen compuestos como el deprenil (selegilina), un inhibidor de la monoamina oxidasa selectivo, y la amantadina, un compuesto que parece disminuir la recaptación de dopamina en las neuronas presinápticas.

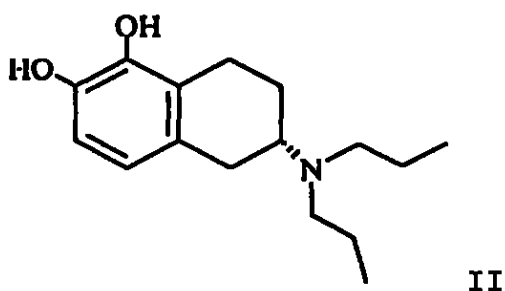
Se conoce que cierto tipo de tetralinas dipropilamino sustituidas poseen una actividad dopaminérgica útil. Sin embargo, su uso clínico es limitado ya que no tienen biodisponibilidad, o bien tienen poca biodisponibilidad. Un objetivo de la presente invención apunta a proporcionar una pro-droga que sólo se metabolice *in vivo* en un OH-DPAT que es un potente agonista receptor de dopamina.

Ahora los solicitantes han descubierto que el mal de Parkinson puede tratarse con (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina((-)-5-ceto-DPATT) (Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo:



I

El compuesto de la Fórmula I se convierte repentinamente en (-)5,6-diOH-aminotetralina (5,6-diOH-DPAT), (Fórmula II), *in vivo* en el sistema nervioso central. El (-)5,6-diOH-DPAT es un potente agonista receptor de dopamina D1/D2, mientras que el (-)-5-ceto-DPATT no se une a los receptores de dopamina en los experimentos *in vitro*.



El (-)5,6-diOH-DPAT de la fórmula II aparece en las células del cerebro de los animales luego de la administración oral del (-)-5-ceto-DPATT de la fórmula I. Sorprendentemente, no se observa 5,6-diOH-DPAT en las células del cerebro luego de la administración oral del (+)enantiómero, a saber (+)-5-ceto-DPATT. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto que la (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina es una pro-droga agonista de dopamina D1/D2 efectiva para el tratamiento del mal de Parkinson, dado que se convierte o metaboliza, *in vivo*, en (-)5,6-diOH-DPAT, el cual se aloja en las células del cerebro y es un agonista de dopamina D1/D2 efectivo.

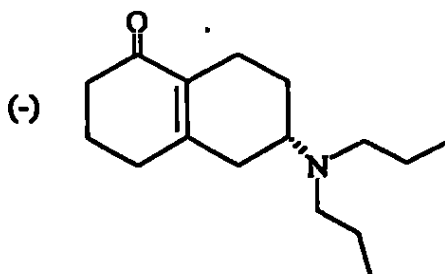
#### Resumen de la Invención.

La presente invención proporciona un compuesto que es (-)5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método para tratar el

mal de Parkinson que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto a un paciente que necesita del tratamiento. Dicho compuesto se convierte en forma selectiva en (-)5,6-dihidroxi-N,N-di-n-propil-2-aminotetralina *in vivo*, y se depositan cantidades terapéuticas del mismo en el tejido cerebral, lo que lleva al tratamiento efectivo para mal de Parkinson. La invención además proporciona un proceso para la preparación del compuesto 5-ceto.

Descripción Detallada de la Invención.

La presente invención proporciona compuestos que poseen la Fórmula I



conocido como (-)-5-ceto-2-N,N-di-N-propilamino-tetrahidrotetralina, ((-)-5-ceto-DPATT), y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "paciente" de la forma que se lo utiliza en la presente se refiere a todos los animales incluyendo los humanos. Son ejemplos de pacientes los humanos, los roedores, y los monos.

Aquellos versados en la materia con facilidad podrán identificar a los pacientes que padecen el mal de Parkinson. Por ejemplo, los pacientes que muestran síntomas entre los que se incluyen, sin limitarnos a éstos, temblor y/o inestabilidad y dificultad para caminar, para realizar otros movimientos, y para coordinar.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad del compuesto de la fórmula I, que al ser administrada a un paciente, mejora un síntoma del mal de Parkinson.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente sólo o como parte de una composición farmacéutica de los compuestos mezclada con un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden administrarse en forma oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), dentro de las cisternas o en forma intravaginal, intraperitoneal, intravesicular, local (polvos, ungüentos, o pastillas), o como un asperjador bucal o nasal.

Una ruta de administración que se prefiere es la oral, aunque también se tienen en cuenta la administración parenteral y transdérmica. Las formulaciones de liberación controlada, particularmente en la forma de parches en la piel y similares, son particularmente adecuadas para el tratamiento en pacientes mayores.

Las composiciones que son adecuadas para inyecciones parenterales pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstrucción en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados se incluyen el agua, el etanol, los polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y similares), las mezclas adecuadas de los mismos, los aceites vegetales (como por ejemplo el aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada por ejemplo a través del uso de un recubrimiento como la lecitina, el mantenimiento del tamaño de partícula que se requiera en el caso de las dispersiones, y a través del uso de agentes tensoactivos.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes como por ejemplo los agentes dispensantes, emulsificantes, humedificantes, conservantes. La prevención de la acción de microorganismos puede controlarse al agregar cualquiera de los varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr a través del uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se prefiere la distribución oral de los compuestos de la invención, dada la edad típica de la población que forman los pacientes y de la enfermedad que se trata. Las formas de dosaje sólidas para su administración oral incluyen, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosaje sólidas, el compuesto activo se mezcla al menos con un excipiente (o portador) inerte tradicional como el citrato de sodio o el fosfato dicálcico o (a) rellenos o cargas, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia (c)

humectantes, como por ejemplo, glicerina, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos, y carbonato sódico, (e) retardadores de disolución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes de humedad, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerina, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosaje también pueden comprender agentes reguladores del pH.

Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden utilizarse como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda utilizando excipientes tales como la lactosa o el azúcar de leche como también los polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas como por ejemplo las tabletas, "drageés", cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y capas como por ejemplo los recubrimientos

entéricos y otros que son muy conocidos en la materia. Pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que libere el compuesto activo en cierta parte del tubo intestinal de forma retardada. Las ceras y las sustancias poliméricas son ejemplos de composiciones incrustadas que pueden utilizarse. Los compuestos activos también pueden utilizarse en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes que arriba se mencionan. También se prefieren las formulaciones de liberación lenta controlada, incluyendo las bombas osmóticas y los sistemas de distribución estratificados.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluentes inertes usados comúnmente en la materia, como por ejemplo el agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsificantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de germen de maíz, aceite de oliva,

aceite de castor y aceite de sésamo, glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres del ácido graso de sorbitán o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluentes inertes, la composición puede también incluir adyuvantes, como los agentes de humedad, endulzantes, saborizantes, y agentes de perfume.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitán y polietilensorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido aluminico, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones de administración rectal son preferentemente los supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes no irritantes o portadores tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o un supositorio de cera, que son sólidos a temperatura normal pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto, se derriten en la cavidad del recto o de la vagina y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para la administración de tópicos de un compuesto de la presente invención incluyen los ungüentos, polvos, asperjadores, e inhaladores. El componente activo se mezcla en condiciones esterilizadas con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, regulador del pH, o propulsores según se requiera. También se consideran las formulaciones oftalmológicas, ungüentos oculares, polvos, y soluciones como parte del alcance de la presente invención.

La forma en que en la presente se utiliza el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales de adición de aminoácidos del compuesto de la presente invención que, dentro del sano juicio médico, son adecuadas para su utilización en contacto con los tejidos de los pacientes sin que esto provoque toxicidad, irritación o una respuesta alérgica indebida, y similares, que proporcionan un índice riesgo/beneficio razonable, y son efectivas para el uso que se le quiere dar, como también las formas zwitteriónicas, en lo posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácidos relativamente no tóxicos, inorgánicos y orgánicos de los compuestos de la Fórmula I y II. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o a través

de la reacción en forma separada del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y la separación de la sal que así se formó. Entre las sales representativas se incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Dichas sales pueden contener cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, como por ejemplo el sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, como así también cationes de amina, amonio cuaternario y amina no tóxicos entre los que se incluyen, sin limitarnos a éstos, el amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares (véase por ejemplo, S.M. Berge, et al "Sales farmacéuticas," [del inglés, "Pharmaceutical Salts,"] *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19 incorporado a la presente a modo de referencia.)

Además, los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma insoluble o soluble con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares. En

general, las formas solubles se consideran equivalentes a las insolubles a los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pacientes en niveles de dosificación entre 0.1 y 1.000 mg por día. Para un adulto normal que posee un peso de 70 kilos, se prefiere un dosaje diario de entre 0.01 y 100 mg por kilo corporal. Sin embargo, el dosaje específico puede variar. Por ejemplo, el dosaje está sujeto a una cantidad de factores entre los que se incluyen los requerimientos del paciente, la severidad de la enfermedad que se trata, y la actividad farmacológica del compuesto que se utiliza. La decisión respecto de los dosajes óptimos para cada paciente en particular es bien conocida para aquellas personas versadas en la materia.

Además, se intenta que la presente invención abarque los compuestos hechos ya sea con técnicas sintéticas orgánicas estándares, las que comprenden la química combinatoria o a través de métodos biológicos, como por ejemplo, a través del metabolismo.

Los ejemplos que se presentan a continuación intentan ilustrar realizaciones particulares de la invención y no limitar, en

ningún sentido, el alcance de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones.

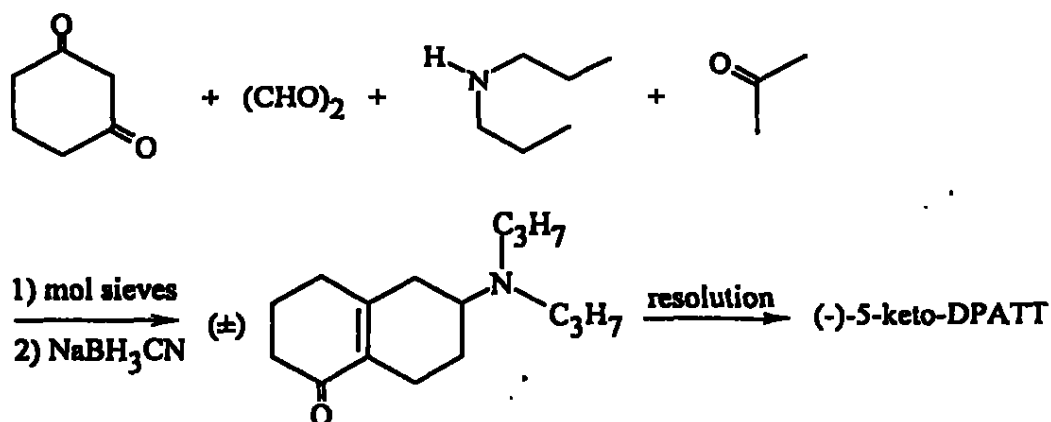
El compuesto (-)-5-ceto-2-N, N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina que se utiliza en el método de la presente invención es ideal por varias razones. En primer lugar, el compuesto es estable, lo que lo vuelve un candidato excelente para su administración oral. En segundo lugar, el compuesto es de larga duración, lo que permite un tratamiento efectivo con menores dosajes, esto es de gran importancia para los pacientes mayores. En tercer lugar, el compuesto sirve como una pro-droga la cual se convierte o metaboliza al componente activo (-)-5,6-dihidroxi-N,N-dipropil-2-aminotetralina, por lo que reduce los efectos secundarios periféricos, asociados con la administración del compuesto en sí al paciente. En cuarto lugar, el compuesto de la presente invención posee una biodisponibilidad oral excelente. Además, el compuesto de la presente invención se convierte repentinamente en (-)5,6-diOH- DPAT, *in vivo* en el sistema nervioso central.

Los ejemplos que se detallan a continuación ilustran las técnicas sintéticas generales utilizadas para preparar el compuesto, junto

con alguno de los ensayos biológicos empleados para establecer la eficacia del compuesto de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

El siguiente esquema ilustra un método preferido para obtener (-)-5-ceto-DPATT (el cual también se hace referencia como (-)-PD 148903).



Una mezcla de 23,1g (0,2 mol) de 1,3-ciclohexadiona, 6,0 g (0,2 mol) de paraformaldehído y 28,8 mL de tolueno se agitó por 1 hora con tamices moleculares espolvoreados de 60g (4<sup>a</sup>) a una temperatura de reacción de 85°C.

Luego de 1 hora se agregó 15 mL de acetona, y la mezcla se agitó a 85°C por otras 2 horas. El color cambiaba de amarillo a rojo. Una vez frío, la mezcla de reacción se filtró a través de celita

y se concentró bajo presión reducida lo que proporcionó un aceite rojo oscuro.

Al aceite, disuelto en una mezcla de 250 mL de THF y 12 mL de ácido acético y enfriado en el baño frío, se le agregó en pequeñas porciones, 5g de cianaborohidrida de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El noventa por ciento del disolvente se evaporó. Se agregó éter (200 mL) y la mezcla de reacción se hizo alcalina con una solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo 3 veces con 50 mL de éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El concentrado bajo presión reducida proporcionó 40g de un aceite rojo.

Se disolvió el aceite en 150 mL de acetato de isopropilo hirviendo y, en forma de gotas, se agregó una solución de 15,4g (0,04 mol) de ácido (-)-ditoluiltartárico. Se recogió la precipitación por filtro de succión y se secó mediante un aparato para desecar al vacío. La mezcla de sales diastereoméricas (21 g, 16,5%) se recrystalizó 3 veces de 300 mL de etanol (90%) lo que produjo 5 g de sal con  $[\alpha] = -146^\circ$  (c-0,05 metanol) y luego se realizó una base de sal con solución  $\text{NaHCO}_3$  y la base libre se convirtió a la sal de hidrocloreuro. Producción: 2,0g (3,5%) de (-

)-(5)-ceto-DPATT.  $[\alpha] = -152,4^\circ$  ( $c=0,1$ , MeOH),  $cc>99\%$ , mp 148-150°C.

## EJEMPLO 2

**Determinación de Enantiómeros por-droga, (-)-5-ceto-DPATT, y Metabolito Activo 5,6-di-OH-DPAT en el CNS (sistema nervioso central) por Microdiálisis Cerebral.**

### Métodos.

#### **Procedimiento de Cánula Guía en el Cerebro**

Se anestesió a cada una de las cuatro ratas de estudio con cetamina (30mg/kg), xilazina (6mg/kg), y pentobarbital sódico (50mg/kg) en forma intramuscular. Se colocaron las ratas anestesiadas en la estructura esterotáctica, se les aseguró la cabeza, mientras el cuerpo reposaba sobre una almohadilla térmica para mantenerlo a una temperatura de 37°C. Se realizó una incisión en la línea media de la parte superior de la cabeza, lo que dejó ver el cráneo. Con la piel levantada lateralmente, se raspó el cráneo con hisopos de algodón y la sangre que pudiera aparecer fue controlada por un cauterizador para vasos pequeños

(Fine Science Tools, Inc. # 18000-00). Una vez limpio el cráneo, se alineó un taladro dental, asegurado a la estructura estereotáxica, con Bregma. Se hizo un agujero con el taladro de 0,8-1,0 mm de profundidad + 0,7 mm rostral y -3,1 mm lateral al Bregma para insertar la cánula guía en el cráneo. Se realizó un agujero adicional de 0,4 mm de profundidad en el cuadrante opuesto del cráneo para insertar un tornillo tipo ancla de acero inoxidable. Con la ayuda de un manipulador de electrodos, se bajó la cánula guía en el agujero previamente taladrado que llevaba al cerebro. Para asegurar la guía en su posición, se marcó la superficie del cráneo y se aplicó cemento dental. Se cerró la piel alrededor de la cánula con sutura de seda 4-0. Se colocó un estilete en el agujero de la cánula guía asegurando el acceso hasta el día en que se realizara el estudio. Se aplicó una solución de Ringer Lactato a cada rata en forma subcutánea, y luego se las puso en una almohadilla térmica para su recuperación post-quirúrgica. Cuando no necesitaban más reposo se transfirieron a una jaula de hilo suspendido con agua y comida a voluntad.

#### Procedimientos de Canulación Vascular:

La mañana anterior al estudio, bajo anestesia de isoflurano, se implantó a cada rata sometida a microdiálisis una cánula yugular para un muestreo de sangre. Se ligó la vena yugular y se insertó la cánula por medio de una pequeña incisión en el vaso sanguíneo. La cánula se llevó en forma subcutánea a una posición en la región media del omóplato donde se exteriorizó. La abertura de la cánula se mantuvo con 17 unidades/mL de heparina en una solución salina de 0,9%, luego se sujetó en su lugar sobre la espalda por una chaqueta de Velcro hasta que se proporcionara el acceso para el estudio. Luego de la recuperación quirúrgica, las ratas se llevaron nuevamente a su jaula de hilo suspendido con agua y comida a voluntad.

#### Calibración e Inserción de la Sonda:

La noche anterior al estudio, se anestesiaron las ratas para insertarles una sonda con Diprivan (10mg/mL) con una dosis de 10 a 15 mg/kg IV. Se quitó el estilete de la guía intercerebral y se perforó la duramadre con una aguja calibre 27. Una sonda de microdiálisis de lazo flexible Harvard con una punta de membrana de 3mm (Cat. #59-7006) se insertó mediante la guía en el putamen del caudato y se trabó en posición. Se volvió a complementar cada rata con una solución de Ringer Lactato en forma subcutánea.

Luego de insertar la sonda, se llevaron las ratas a un BAS Raturon System (Bioanalytical Systems, Inc.) que consiste en una plataforma giratoria, una caja protectora y un brazo de balance. Este sistema permite que la rata se mueva libremente y evita que la línea de la sonda y la cánula se enreden. Las líneas de la sonda se aseguraron a la sonda de las ratas y se fundieron con fluido cerebroespinal artificial (ACSF) a  $1\mu/\text{min}$  con una bomba de jeringa (Bomba de Microdiálisis CMA/102). A partir de allí, las ratas permanecieron en el Raturon Systems durante todo el estudio con agua a voluntad. Una hora antes de la dosis se agregó el calibrador (PD 0166871 200 ng/mL) al ACSF y se recogieron tres muestras de diálisis para analizar.

#### Dosaje y Muestreo:

Luego de una muestra de sangre previa a la dosis, se le aplicó a cuatro ratas preparadas una dosis de (-)-5-ceto-DPATT a 10 mg/kg por vía oral, y a 3 ratas en ayuno se les aplicó 2mg/kg vía bolo IV. La misma cantidad de (+)-5-ceto-DPATT se aplicó al mismo número de ratas preparadas. El vehículo para la dosis de ambos estudios: 5% de dextrosa para el bolo IV y HPLC grado  $\text{H}_2\text{O}$  para la dosis oral.

Se recogieron las muestras de sangre de la dosis oral mediante la cánula yugular a 45, 75, 105, 135, 165, 225, 285, 345, 405, y 480 minutos, y el ACSF se recogió con una circulación continua (1 $\mu$ L/min) a intervalos de 30 minutos con un recolector de Microfracción CMA/142 para la recolección automática. La primera recolección de ACSF 30 minutos después de la dosis representa 0 a 30 minutos para un promedio a 15 minutos por lo tanto es compatible con el punto temporal del muestreo de sangre. Las muestras de sangre de la dosis IV se recogieron mediante la cánula yugular a 0, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas. Cada muestra de sangre se ubicó en un tubo recolector separador de suero para centrifugar y decantar el suero. En la muestra final, se quitaron las sondas del cerebro de las ratas que recibieron la dosis oral a quienes se les aplicó eutanasia mediante una sobredosis intravenosa de pentobarbital sódico. Se recogieron las muestras del cerebro y se separó la parénquima de los capilares mediante una técnica de reducción con 6 mL de una solución reguladora de pH Hepes y 8 mL de 26% de solución reguladora de pH Hepes/dextran para homogeneizar inmediatamente la prueba del cerebro, luego centrifugar la parte homogénea para separar el sobrenadante (parénquima) y el precipitado (capilares)

**Análisis:**

Las pruebas individuales de (-)-5-ceto-DPAT y (+)-5-ceto-DPAT en las muestras de suero y tejido del cerebro se prepararon a través de una extracción líquido/líquido con 2mL de metil t-butil éter, 100µL 0,1% y analizadas por LC/MS/MS. Las condiciones cromatográficas eran fase reversa isocrática (acetonitrilo: 0,1% formica 60:40), 2,1x100mmx3µ YMC columna básica, 0,2 mL/min índice de circulación. Las muestras se analizaron por monitoreo de múltiple reacción (MRM) mediante un espectrómetro de masa de cuadrupolo triple Micromass Quattro II con una fuente de ionización Z-spray que funciona con electrospray de iones positivos. Las muestras de la microdiálisis cerebral fueron analizadas mediante inyección directa utilizando condiciones similares a LC/MS/MS como arriba se describe.

Las curvas estándares se prepararon en suero de rata, en la parte homogénea del cerebro, y en el fluido cerebroespinal artificial (ACSF) separadamente. Los volúmenes de inyección eran 5 µL y se utilizó una válvula de desviación post-columna.

Se redondearon todas las concentraciones de las muestras a 3 cifras significativas utilizando el programa de computación aceptado PKBASE Versión 1,1 (CPL #49). Los parámetros

farmacogénicos se determinaron por un análisis no compartido del suero de rata individual e información sobre la concentración en el tiempo del ACSF a través de WinNonlin Versión 1.5 (CPL #54). La desviación estándar media (SD), y la desviación estándar relativa porcentual (%RSD) se calcularon con Microsoft Excel, Versión 7 (Microsoft Corporation).

CONCLUSIÓN: En el cerebro se observó el metabolito activo del racimo 5-ceto-DPATT, (-)-5,6-di-OH-DPAT luego de haberse administrado el (-) enantiómetro, (-)-5-ceto-DPATT activo, pero no así con el (+) enantiómero, (+)-5-ceto-DPATT inactivo.

RESULTADOS/CONCLUSIONES: Como se muestra en la Tabla I y se ilustra en el gráfico I, las concentraciones de ECF (sonda para realizar microdiálisis en el estriado) en el suero y el cerebro de (-)-5-ceto-DPATT eran menores en un grado significativo comparado con las concentraciones del enantiómetro (+)-5-ceto-DPATT luego de una dosis PO de 10mg/kg aplicada a las ratas. Sin embargo, sólo el metabolito activo se encontraba presente en el ECF cerebral luego de la administración de (-)-5-ceto-DPATT. Esto demuestra la participación del tejido del CNS en la conversión de (+)-5-ceto-DPATT a 5,6-di-OH-DPAT. La distribución enantioselectiva del metabolito activo al CNS vuelve el compuesto

presente altamente eficaz para el tratamiento del mal de Parkinson.

Tabla 1. Concentraciones cerebrales y de suero medias de (-)-5,6-dioH-DPAT y (+)-5,6-dioH-DPAT luego de una dosis PO de 10mg/kg aplicada a las ratas de (-)-5-ceto-DPATT y (+)-5-ceto-DPATT, respectivamente

| Compuesto         | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>(ng/mL) | AUClast<br>(ng.hr/mL) | t1/2<br>(hr) |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| <hr/>             |              |                 |                       |              |
| (-)-5-ceto-DPATT  | 0,8          | 10,6            | 11,7                  | 1,1          |
| Suero             |              |                 |                       |              |
| (-)-5,6-dioH-DPAT | 1,6          | 4,9             | 28,2                  | 42,5         |
| (-)-5-ceto-DPAT   | 2,0          | 16,2            | 50,2                  | 3,0          |
| ECF cerebral      |              |                 |                       |              |
| (-)-5,6-dioH-DPAT | 2,5          | 4,76            | 7,73                  | NDT          |
| (+)-5-ceto-DPATT  | 0,8          | 480,8           | 418                   | 1,2          |
| Suero             |              |                 |                       |              |
| (+)-5,6-dioH-DPAT | 2            | 10,93           | 55                    | 70,1         |

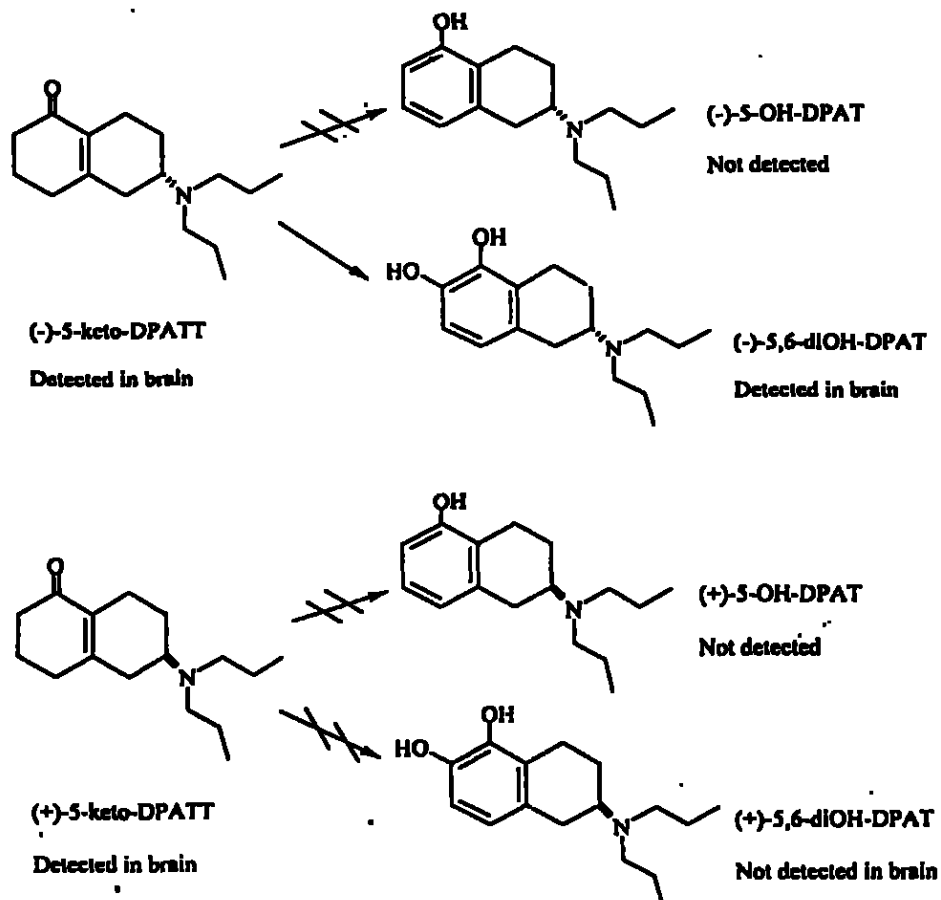
|                   |     |     |     |    |
|-------------------|-----|-----|-----|----|
| (+)-5-ceto-DPAT   | 1,5 | 345 | 448 | 8  |
| ECF cerebral      |     |     |     |    |
| (+)-5,6-dioH-DPAT | ND  | ND  | ND  | ND |

---

Las concentraciones del ECF (fluido extracelular) (n=3) se determinaron a través de la sonda de microdiálisis ubicada en el estriado. ND= No se detectó, NDT= No se determinó. Cmax es el nivel de concentración máxima. AUC last se refiere al área bajo la curva de respuesta a la dosis.

## Gráfico I

## Transformación Metabólica



DPAT significa N,N-di-n-propilaminotetralina

DPATT significa N,N-di-n-propilaminotetrahidrotetralina

## EJEMPLO 3

Los efectos de la distribución per os (PO) de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina y (+)-5-ceto-2-N,N-di-n-

propilamino-tetrahidrotetralina en un ensayo animal contra el Parkinson estándar se realizaron de la siguiente forma:

Las ratas Sprague-Dawley (250-300g) recibieron el siguiente tratamiento previo: En primer lugar, los animales fueron anestesiados con hidrato de cloral. Las lesiones unilaterales del sistema dopamina nigrostriatal se produjeron por infusión de 8µg de 6-hidroxidopamina HBr (6-OHDA) en la parte media derecha del sistema del cerebro. Las ratas fueron tratadas 30 minutos antes de la cirugía con desipramina HCl, 25mg/kg IP, para proteger las neuronas noradrenérgicas, y con pargilina, 25mg/kg IP, para potenciar los efectos de 6-OHDA. Con un tiempo mínimo de 3 semanas después de la cirugía, se examinó el comportamiento en la rotación inducido por apomorfina HCl (un conocido agonista de dopamina D1/D2), 50µg/kg SC. El comportamiento de rotación se midió por un sistema de rotómetro automático (sistema Rotorat Rotational, MED Associates, Georgia, VT). Para ensayar los compuestos de la prueba, sólo se utilizaron las ratas que mostraron más de 100 giros contrarios por hora como respuesta a la apomorfina, dado que esto es lo que demuestra que la condición del roedor se parece a la de un humano que padece el mal de Parkinson. Se examinó la actividad contra el Parkinson a través de la capacidad de los compuestos de la prueba para producir

giros contrarios en estas ratas lesionadas en forma unilateral con 6-OHDA. Este es un método aceptado de prueba de drogas contra el Parkinson (véase Hudson et al., *Brain Research*, 1993; 626:167-174).

Tabla 2. Comparación de (-)-5-ceto-DPATT y (+)-ceto-DPATT en las rotaciones contrarias Totales durante 12 horas en las Ratas lesionadas en forma unilateral con 6-OHDA

| Dosis (mg/kg PO) | Compuesto        |                          |
|------------------|------------------|--------------------------|
|                  | (-)-5-ceto-DPATT | (+)-5-cetoDPATT          |
| 0,03             | 2230±877 (8)     | no se probó              |
| 0,1              | 7151±1634 (7)    | 958±397 (8) <sup>a</sup> |

La información es  $\pm$ S.E.M de las rotaciones contrarias. El tamaño grupal es (8-16). <sup>a</sup>  $P < 0,05$  vs la misma dosis de (-)-5-ceto-DPATT, la prueba t del estudiante.

Los resultados anteriores establecen que (-)-5-ceto-DPATT sirve para producir un efecto contra el Parkinson, mientras que (+)-5-ceto-DPATT sólo provocó un efecto mínimo.

## EJEMPLO 4

## Formulación de Tabletas

---

|                                                       |       |
|-------------------------------------------------------|-------|
| (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina | 100mg |
| Estearato de magnesio                                 | 10mg  |
| Hidroxipropilmetilcelulosa                            | 20mg  |
| Talco                                                 | 50mg  |
| <hr/>                                                 |       |
| Total                                                 | 180mg |

Los ingredientes que aparecen arriba se combinan hasta ser homogéneos y se presionan en una tableta. Estas tabletas se administran entre 1 y 4 veces por día para lograr un tratamiento efectivo contra el mal de Parkinson.

## EJEMPLO 5

## Formulación de Cápsulas

---

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina | 80mg |
| Dióxido de titanio                                    | 5mg  |
| Glicolatulosa de almidón sódica                       | 15mg |

---

|       |       |
|-------|-------|
| Total | 100mg |
|-------|-------|

Los ingredientes que aparecen arriba se combinan hasta ser homogéneos y se rellenan en una cápsula de gelatina blanda. Estas cápsulas se administran en forma oral entre 1 y 6 por día.

#### EJEMPLO 6

##### Formulación de Supositorios

---

Hidrocloruro de

|                                                       |        |
|-------------------------------------------------------|--------|
| (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina | 600mg  |
| Aceite de teobroma                                    | 50mg   |
| Gelatina glicerinada                                  | 1000mg |
| Glicerina                                             | 150mg  |

---

|       |        |
|-------|--------|
| Total | 1800mg |
|-------|--------|

Los ingredientes se combinan hasta ser homogéneos a 60°C y se vierten en moldes que terminan en punta para producir un supositorio rectal que pesa 1,8 gramos. Se administra 1 supositorio entre cada 4 y 8 días.

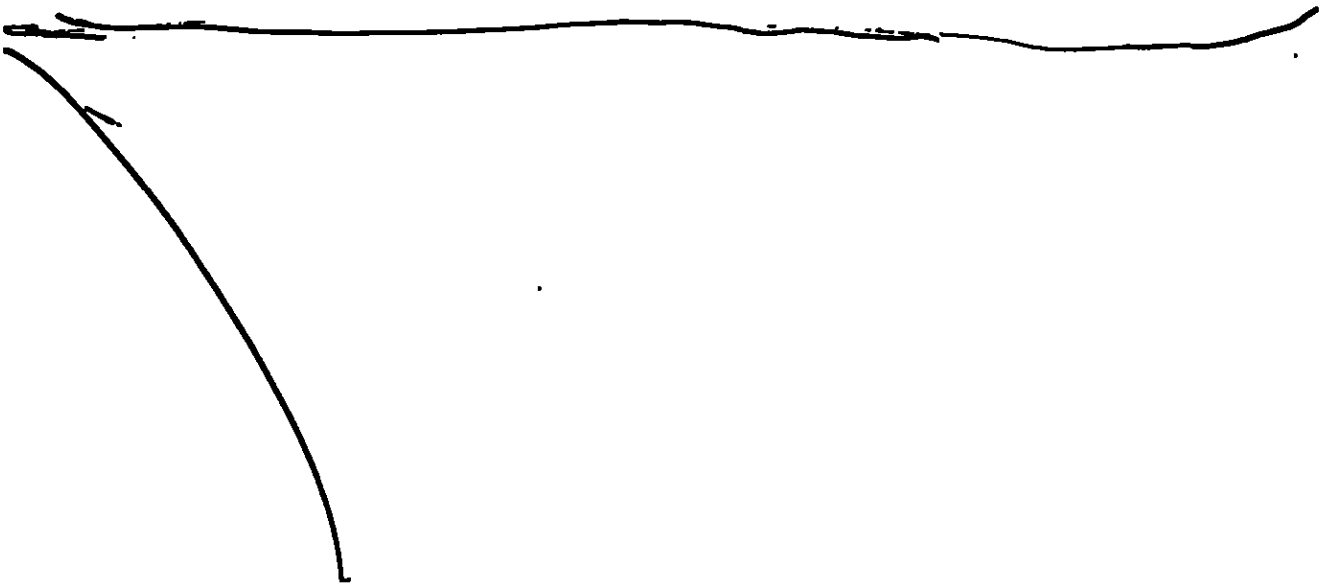
#### EJEMPLO 7

##### Preparación de la Solución Parenteral

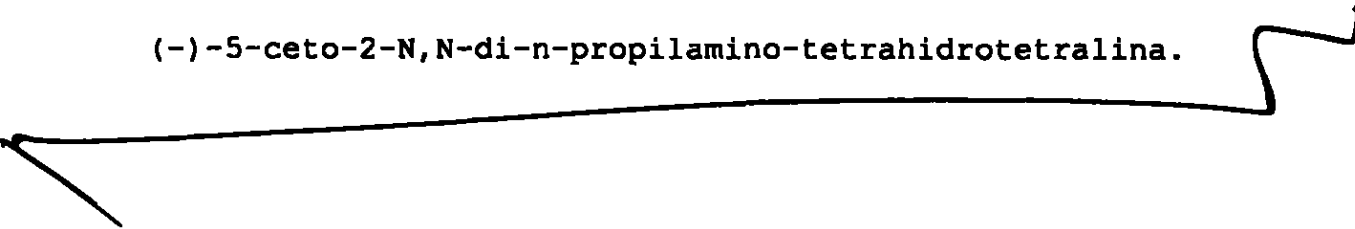
Se disuelven 20 gramos de maleato de(-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina en una mezcla de 700 mL de propilenglicol y 200 mL de agua para inyección. Se ajusta el pH a 6,0 mediante el agregado de agua. Se esteriliza la formulación y se llenan ampollas de 5,0 mL, cada una contiene 2,0 mL (lo que representa 40 mG de droga) y se sellan bajo nitrógeno.

## REIVINDICACIONES

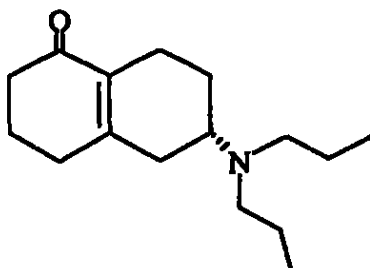
Se reivindica:

1. Un compuesto que es (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina.
  2. Un método para tratar el mal de Parkinson en pacientes que necesitan dicho tratamiento, este método comprende el hecho de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
  3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque el compuesto que se administra es hidrocloruro de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina.
  4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque el compuesto se administra en forma oral.
  5. Un método para producir (-)-5,6-dihidroxi-2-N,N-di-n-propilaminotetralina en un mamífero que comprende el hecho
- 

de administrarle al mamífero una cantidad efectiva de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto que se administra es hidrocloruro de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina.
  7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizado porque el compuesto se administra en forma oral.
  8. Un método para tratar el mal de Parkinson en pacientes que necesitan de dicho tratamiento que comprende el hecho de suministrar (-)-5,6-dihidroxi-2-N,N-di-n-propilaminotetralina al cerebro del paciente a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
  9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado porque el compuesto que se administra es hidrocloruro de (-)-5-ceto-2-N,N-di-n-propilamino-tetrahidrotetralina.
- 

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado porque el compuesto se administra en forma oral.
11. Un proceso para preparar un (-)-isómero de un compuesto de la fórmula



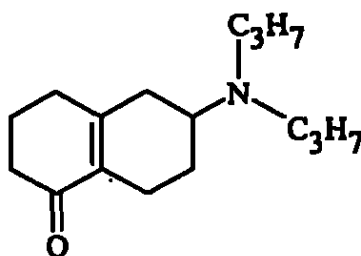
I

dicho proceso comprende los pasos de:

reaccionar 1,3-ciclohexadiona, paraformaldehído, y dipropilamina a 85°C aproximadamente;

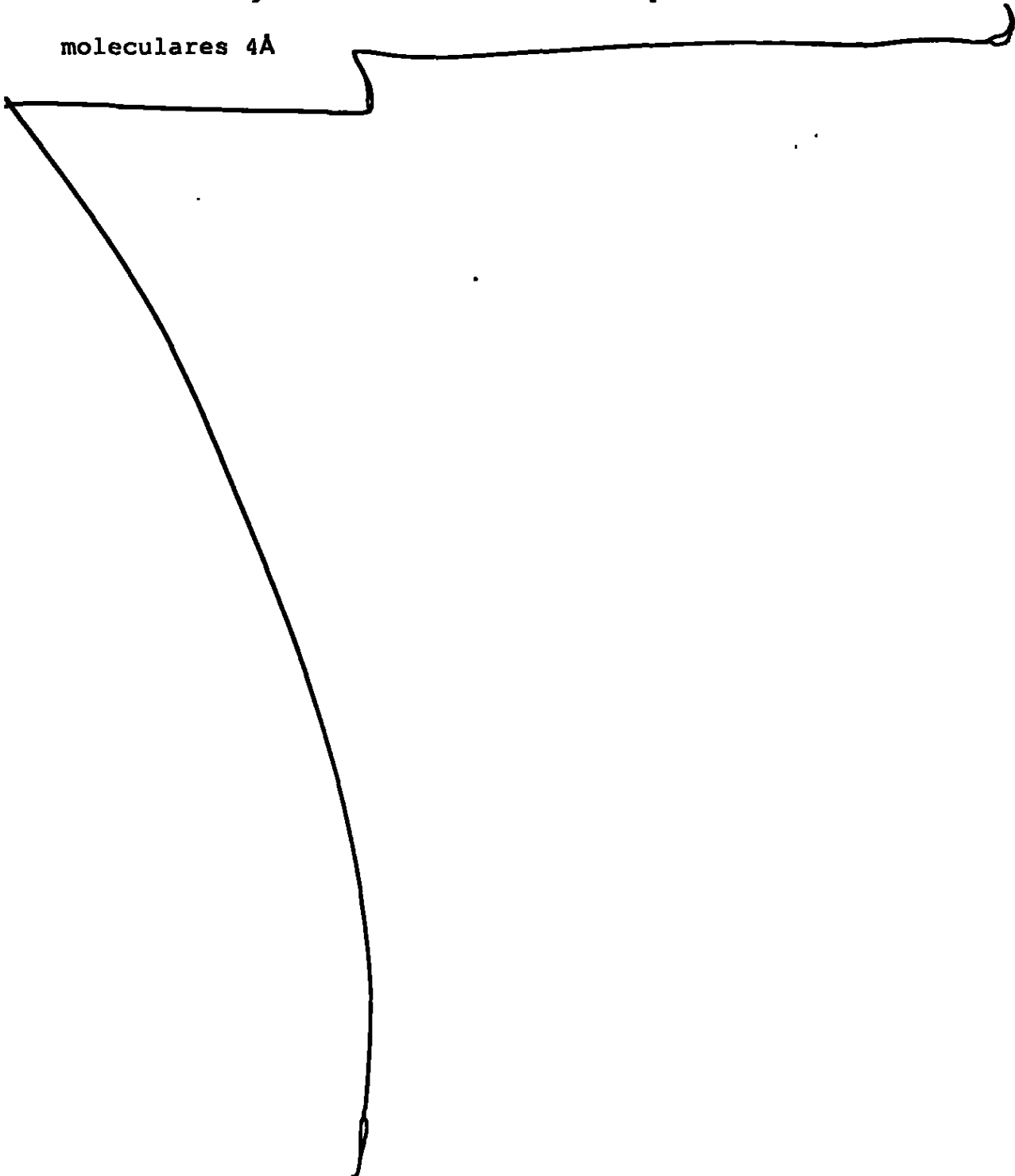
agregar acetona a la mezcla de reacción;

tratar la mezcla de reacción con cianoborohidruro sódico para producir el compuesto de la Fórmula A



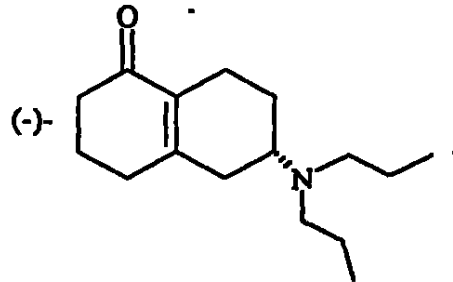
A

tratar el compuesto de la Fórmula A con acetato de isopropilo hirviendo y ácido (-)-ditoluitartárico para formar las sales diastereoméricas; y  
cristalizar las sales del compuesto que posee la fórmula A para proporcionar el (-)-isómero del compuesto de la fórmula I.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 caracterizado porque el paso de reacción mencionado comprende además el hecho de agitar dicha mezcla en presencia de tamices moleculares 4A
- 

**RESUMEN**

El mal de Parkinson se trata con un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

-1-

METHOD FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE BY ADMINISTERING  
(-)-5-KETO-2-N,N-DI-N-PROPYLAMINO-TETRAHYDROTETRALIN

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention is directed to a method for treating Parkinson's disease by administering (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Neurodegenerative diseases are becoming more prevalent with the aging population. One particular neurodegenerative disease which typically has its onset between the ages of 50 and 80 years of age is Parkinson's disease. Parkinson's disease is a disorder of the brain which is characterized by tremor and difficulty with walking, movement, and coordination.

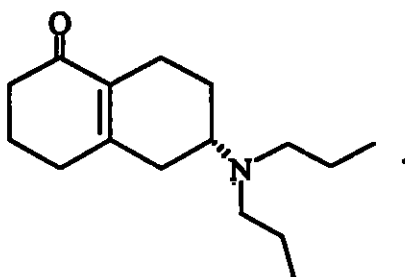
15 Parkinson's disease appears to be caused by a progressive deterioration of dopamine-containing neurons in the substantia nigra zona compacta of the brain. Dopamine is a chemical neurotransmitter which is utilized by brain cells to transmit impulses to control or modulate peripheral muscle movement. The loss of the dopamine-containing neurons results in reduced amounts of dopamine available to the body. Insufficient dopamine is thought to disturb the balance between dopamine and other neurotransmitters such as acetylcholine. When such dopamine levels are reduced, nerve cells cannot properly transmit impulses, resulting in a loss of muscle control and function.

20 Currently, there is no known cure for Parkinson's disease. Treatments are typically aimed at controlling the symptoms of Parkinson's disease, primarily by replacing the dopamine, with either L-DOPA which is metabolized to dopamine, or by administering chemical agents that stimulate dopamine receptors. Current treatments to slow the progression of the disease include compounds such as deprenyl (selegiline), a selective monoamine oxidase inhibitor, and amantadine, a compound that appears to decrease dopamine reuptake into presynaptic neurons.

-2-

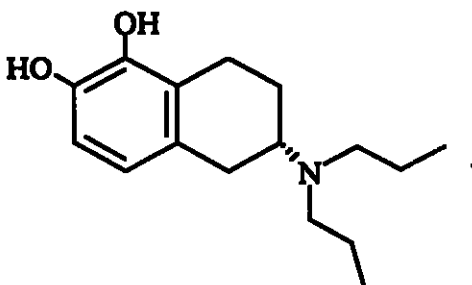
Certain hydroxy substituted dipropylamino tetralines (OH-DPATs) are known to have useful dopaminergic activity. However, their clinical use is limited because they have little or no bioavailability. An object of this invention is to provide a prodrug that is uniquely metabolized *in vivo* to a OH-DPAT that is a potent dopamine receptor agonist.

Applicants have now discovered that Parkinson's disease can be treated with (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin ((-)-5-keto-DPATT) (Formula I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



I

The compound of Formula I is unexpectedly converted to (-)-5,6-diOH-aminotetralin (5,6-diOH-DPAT), (Formula II), *in vivo* in the central nervous system. The (-)-5,6-diOH-DPAT is a potent dopamine D1/D2 receptor agonist, whereas the (-)-5-keto-DPATT does not itself bind to dopamine receptors in *in vitro* experiments



II

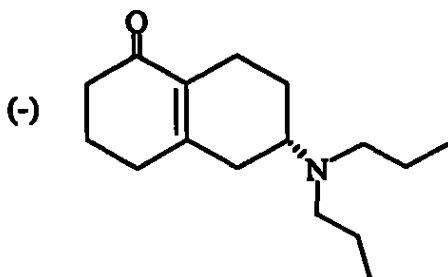
The (-)-5,6-diOH-DPAT of Formula II appears in the brain cells of animals following oral administration of the (-)-5-keto-DPATT of Formula I. Surprisingly, no 5,6-diOH-DPAT is observed in brain cells following oral administration of the (+)enantiomer, namely (+)-5-keto-DPATT. Therefore, in accord with the present invention, applicants have found that (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin is an effective dopamine D1/D2 agonistic prodrug for treatment of Parkinson's disease, as it is converted or metabolized, *in vivo*, into (-)-5,6-diOH-DPAT, which lodges in brain cells and is an effective dopamine D1/D2 agonist.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a compound which is (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and method for treating Parkinson's disease comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of the compound. This compound is selectively converted into (-)-5,6-dihydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin *in vivo*, and therapeutic amounts thereof are deposited in brain tissue, resulting in the effective treatment of Parkinson's disease. The invention additionally provides a process for preparing the 5-keto compound.

10 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compounds having the Formula I



known as (-)-5-keto-2-N,N-di-N-propylamino-tetrahydrotetralin, ((-)-5-keto-DPATT), and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 The term "patient" as used herein means all animals including humans. Examples of patients include humans, rodents, and monkeys.

Those skilled in the art are easily able to identify patients having Parkinson's disease. For example, patients who exhibit symptoms which include, but are not limited to, tremor and/or shaking and difficulty with walking, other movement, and coordination.

20

A "therapeutically effective amount" is an amount of a compound of Formula I, that when administered to a patient, ameliorates a symptom of Parkinson's disease.

The compounds of the present invention can be administered to a patient either alone or as part of a pharmaceutical composition of the compounds admixed

25

with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. The compositions can be administered to patients either orally, rectally, parenterally (intravenously, intramuscularly, or subcutaneously), intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, intravesically, locally (powders, ointments, or drops), or as a buccal or nasal spray.

A preferred route of administration is oral, although parenteral and transdermal administration are also contemplated. Controlled release formulations, particularly in the form of skin patches and the like, are particularly well-suited for treating elderly patients.

Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (propyleneglycol, polyethyleneglycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispensing agents. Prevention of the action of microorganisms can be controlled by addition of any of various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Oral delivery of the invention compounds is preferred, given the typical age of the patient population and the condition being treated. Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic

acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol, and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, and (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethyleneglycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragées, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the active compound or compounds in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used are polymeric substances and waxes. The active compounds can also be used in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients. Controlled slow release formulations are also preferred, including osmotic pumps and layered delivery systems.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propyleneglycol, 1,3-butyleneglycol, dimethylformamide, oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil and sesame oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethyleneglycols and fatty acid esters of sorbitan or mixtures of these substances, and the like.



Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

5        Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

10        Compositions for rectal administrations are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of the present invention with suitable nonirritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethyleneglycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

15        Dosage forms for topical administration of a compound of this invention include ointments, powders, sprays, and inhalants. The active component is admixed under sterile conditions with a physiologically acceptable carrier and any preservatives, buffers, or propellants as may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

20        The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein refers to those amino acid addition salts of the compound of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "salts" refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts of the compounds of Formulas I and II. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable  
25        organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate mesylate,  
30

glucoheptonate, lactobionate and laurylsulphonate salts, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as nontoxic ammonium, quaternary ammonium and amine cations including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. (See, for example, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19 which is incorporated herein by reference.)

In addition, the compounds of the present invention can exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention.

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.1 to about 1,000 mg per day. For a normal human adult having a body weight of about 70 kilograms, a dosage in the range of about 0.01 to about 100 mg per kilogram of body weight per day is preferable. The specific dosage used, however, can vary. For example, the dosage can depend on a number of factors including the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the pharmacological activity of the compound being used. The determination of optimum dosages for a particular patient is well-known to those skilled in the art.

In addition, it is intended that the present invention cover compounds made either using standard organic synthetic techniques, including combinatorial chemistry or by biological methods, such as through metabolism.

The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention and are not intended to limit the scope of the specification, including the claims, in any way.

The (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin utilized in the method of the present invention is ideally suited for several reasons. First, the compound is stable, making it an excellent candidate for oral administration. Second, the compound is long acting, thereby enabling effective treatment with fewer dosings which is of significant importance for elderly patients. Third, the compound serves as a prodrug which is converted or metabolized into the biologically active (-)-5,6-

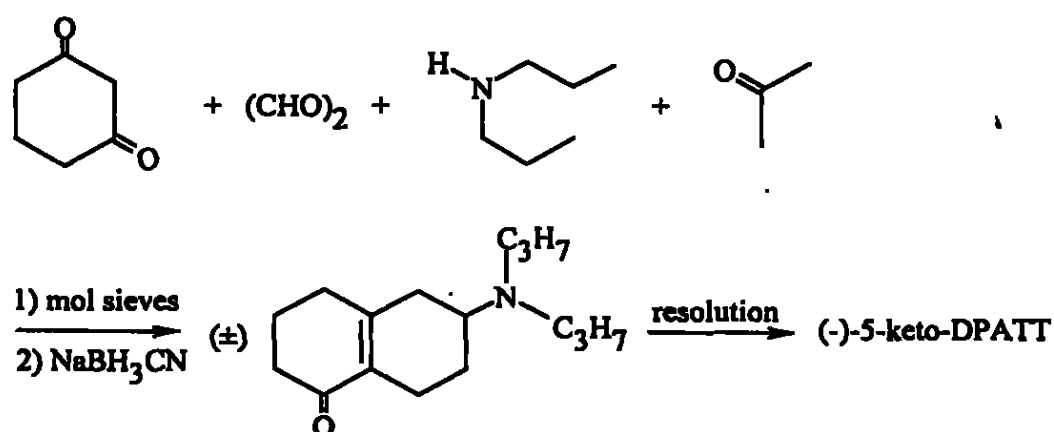
dihydroxy-N,N-dipropyl-2-aminotetralin, thereby reducing the peripheral side effects associated with administering the active compound itself to the patient. Fourth, the compound of the present invention has excellent oral bioavailability. Additionally, the compound of the present invention is unexpectedly selectively converted to

5 (-)-5,6-diOH-DPAT *in vivo* in the central nervous system.

The following detailed examples illustrate the general synthetic techniques utilized for preparing the compound, along with some of the biological assays employed to establish the efficacy of the compound of the present invention.

### EXAMPLE 1

10 The following scheme illustrates a preferred method for making (-)-5-keto-DPATT (also referred to as (-)-PD 148903).



A mixture of 23.1 g (0.2 mol) 1,3-cyclohexadione, 6.0 g (0.2 mol) paraformaldehyde and 28.8 mL of dipropylamine (0.2 mol) in 200 mL of toluene was stirred for 1 hour with 60 g powdered molecular sieves (4 Å) at a reaction

15 temperature of 85°C.

After 1 hour 15 mL of acetone was added, and the mixture was stirred at 85°C for a further 2 hours. The color was changing from yellow to red. After cooling, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under

20 reduced pressure giving a dark-red oil.

To the oil, dissolved in a mixture of 250 mL of THF and 12 mL of acetic acid and cooled in an ice-bath, was added in small portions, 5 g of sodium cyanoborohydride. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Ninety percent of the solvent was evaporated. Ether (200 mL) was added, and the

reaction mixture was made alkaline with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted 3 times with 50 mL of ether. The combined organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. Concentrated under reduced pressure gave 40 g of a red oil.

5           The oil was dissolved in 150 mL of boiling isopropyl acetate and, dropwise, a solution of 15.4 g (0.04 mol) (-)-ditoluytartaric acid was added. The precipitate was collected by suction filtration and dried in vacuum dessicator. The mixture of diastereomeric salts (21 g, 16.5%) was recrystallized 3 times from 300 mL of ethanol (90%) yielding 5 g salt with  $[\alpha] = -146^\circ$  (c=0.05 methanol) and was then salt basified  
10       with  $\text{NaHCO}_3$  solution and the free base converted into the hydrochloride salt. Yield 2.0 g (3.5%) of (-)-(5)-keto-DPATT.  $[\alpha] = -152.4^\circ$  (c = 0.1, MeOH), cc >99%, mp 148-150°C.

## EXAMPLE 2

**Determination of Prodrug Enantiomers, (-)-5-keto-DPATT and (+)-5-keto-DPATT, and Active Metabolite 5,6-di-OH-DPAT in the CNS by Brain  
15       Microdialysis**

### Methods

#### **Brain Guide Cannula Procedure:**

Each of four study rats was anesthetized with ketamine (30 mg/kg), xylazine  
20       (6 mg/kg), and sodium pentobarbital (50 mg/kg) administered intramuscularly. The anesthetized rat was placed in the stereotaxic frame, securing the head, while its body rested on a heating pad to maintain body temperature at 37°C. A 2-3 cm midline incision was made on the top of the head exposing the skull. With the skin retracted laterally, the skull was abraded with cotton swabs and any bleeding was  
25       controlled using a small vessel cauterizer (Fine Science Tools, Inc. #18000-00). A dental drill, secured to the stereotaxic frame, was aligned with Bregma once the surface of the skull was cleaned. A hole was drilled 0.8-1.0 mm deep +0.7 mm rostral and -3.1 mm lateral from Bregma in order to insert the guide cannula into the skull. One additional hole was drilled 0.4 mm in depth in the opposite quadrant of

the skull for insertion of a stainless steel anchoring screw. With the help of an electrode manipulator, the guide cannula was lowered into the predrilled hole leading to the brain. To secure the guide in position, the surface of the skull was scored and dental cement applied. The skin was closed around the cannula using 4-0 silk suture. A stylet was placed inside the guide cannula hole securing access until the study day. Each rat was given 10 mL of Lactated Ringer's solution subcutaneously, then placed on a heating pad for post-surgical recovery. Once ambulatory, the rat was transferred to a suspended wire cage with food and water given *ad libitum*.

#### 10 **Vascular Cannulation Procedures:**

The morning before the study, under isoflurane anesthesia, each microdialysis rat was implanted with a jugular cannula for blood sampling. The jugular vein was ligated and the cannula inserted through a small incision into the vessel. The cannula was routed subcutaneously to a position in the midscapular region where it was exteriorized. Cannula patency was maintained with 17 units/mL of heparin in a 0.9% saline solution, then held in place over the back by a Velcro jacket until accessed for the study. Following surgical recovery, the rats were returned to their suspended wire cage with food and water given *ad libitum*.

#### **Probe Insertion and Calibration:**

20 The evening before the study, the rats were anesthetized for probe insertion with Diprivan (10 mg/mL) at a dose of 10 to 15 mg/kg IV. The stylet was removed from the intercerebral guide and the dura punctured with a 27-gauge needle. A Harvard flexible loop microdialysis probe with 3 mm-membrane tip (Cat. #59-7006) was inserted through the guide into the caudate putamen and locked in position. Each rat was again supplemented with 10 mL of Lactated Ringer's solution given subcutaneously. Following probe insertion, the rats were placed in a BAS Ratum System (Bioanalytical Systems, Inc.) consisting of a turntable, housing bowl, and balance arm. This system allows for free movement of the rat while preventing probe line and cannula entanglement. Probe lines were secured to the rat probe and perfused with artificial cerebrospinal fluid (ACSF) at 1  $\mu$ L/min using a syringe pump (CMA/102 Microdialysis Pump). The rats remained in the Ratum systems

from this point throughout the duration of the study with water given *ad libitum*. One hour prior to dosing, the calibrator (PD 0166871 200 ng/mL) was added to the ACSF and three dialysate samples collected for analysis.

**Dosing and Sampling:**

- 5      Following a pre-dose blood sample, four prepared rats were dosed with (-)-5-keto-DPATT at 10 mg/kg via oral gavage, and 3 fasted rats were dosed 2 mg/kg via IV bolus. The same number of prepared rats were dosed with the same amounts of (+)-5-keto-DPATT. Dosing vehicle for both studies were: 5% dextrose for IV bolus and HPLC grade H<sub>2</sub>O for oral dose.
- 10     Oral dosed blood samples were collected through the jugular cannula at 45, 75, 105, 135, 165, 225, 285, 345, 405, and 480 minutes, and ACSF was collected with continuous flow (1 µL/min) at 30-minute intervals using a CMA/142 Microfraction collector for automated collection. The first ACSF collection at 30 minutes post-dose represents 0 through 30 minutes for an average at 15 minutes thus matching the
- 15     time point of blood sampling. IV dosed blood samples were collected through the jugular cannula at 0, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, and 8 hours. Each blood sample was placed directly into a serum separator collection tube for centrifugation and decanting of serum. Upon final sample, brain probes were removed from oral dosed rats euthanized by intravenous overdose of sodium pentobarbital. Brain samples
- 20     were collected and parenchyma separated from capillaries by a depletion technique using 6 mL of Hepes buffer and 8 mL of 26% dextran/Hepes buffer to homogenize the brain sample immediately, then centrifuge the homogenate to separate supernatant (parenchyma) and pellet (capillaries).

**Analysis:**

- 25     Individual samples of (-)-5-keto-DPATT and (+)-5-keto-DPATT in serum and brain tissue samples were prepared by liquid/liquid extraction with a 2 mL methyl t-butyl ether, 100 µL 0.1% HAC and analyzed by LC/MS/MS. Chromatographic conditions were isocratic ( acetonitrile:0.1% formic 60:40) reverse-phase, 2.1 × 100 mm × 3µ YMC basic column, 0.2 mL/min flow rate. Samples were analyzed
- 30     by multiple-reaction monitoring (MRM) using a Micromass Quattro II triple

quadrupole mass spectrometer with Z-spray ionization source operating with positive ion electrospray. Brain microdialysis samples were analyzed by direct injection using similar LC/MS/MS conditions as described above.

5 Standard curves were prepared in rat serum, brain homogenate, and artificial cerebrospinal fluid (ACSF) separately. Injection volumes were 5  $\mu$ L and a post-column divert valve was used.

10 All sample concentrations were rounded to 3 significant figures using the validated computer program PKBASE Version 1.1 (CPL #49). Pharmacokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis of individual rat-serum and ACSF Concentration-time data using WinNonlin Version 1.5 (CPL #54). Mean, standard deviation (SD), and percent relative standard deviation (%RSD) were calculated using Microsoft Excel, Version 7 (Microsoft Corporation).

15 CONCLUSION: The active metabolite of racemic 5-keto-DPATT, (-)-5,6-di-OH-DPAT, was observed in brain following administration of the active (-) enantiomer, (-)-5-keto-DPATT, but not the inactive (+) enantiomer, (+)-5-keto-DPATT.

20 RESULTS/CONCLUSIONS: As shown in Table 1 and illustrated in Chart I, serum and brain ECF (microdialysis probe in striatum) concentrations of (-)-5-keto-DPATT were significantly lower than the concentrations for the inactive enantiomer (+)-5-keto-DPATT following a 10 mg/kg PO dose to rats. However, only the active metabolite was present in brain ECF following administration of (-)-5-keto-DPATT. This demonstrates involvement of CNS tissue in the conversion of (+)-5-keto-DPATT to 5,6-di-OH-DPAT. Enantio-selective delivery of the active  
25 metabolite to the CNS renders the present compound high efficacious for the treatment of Parkinson's disease.

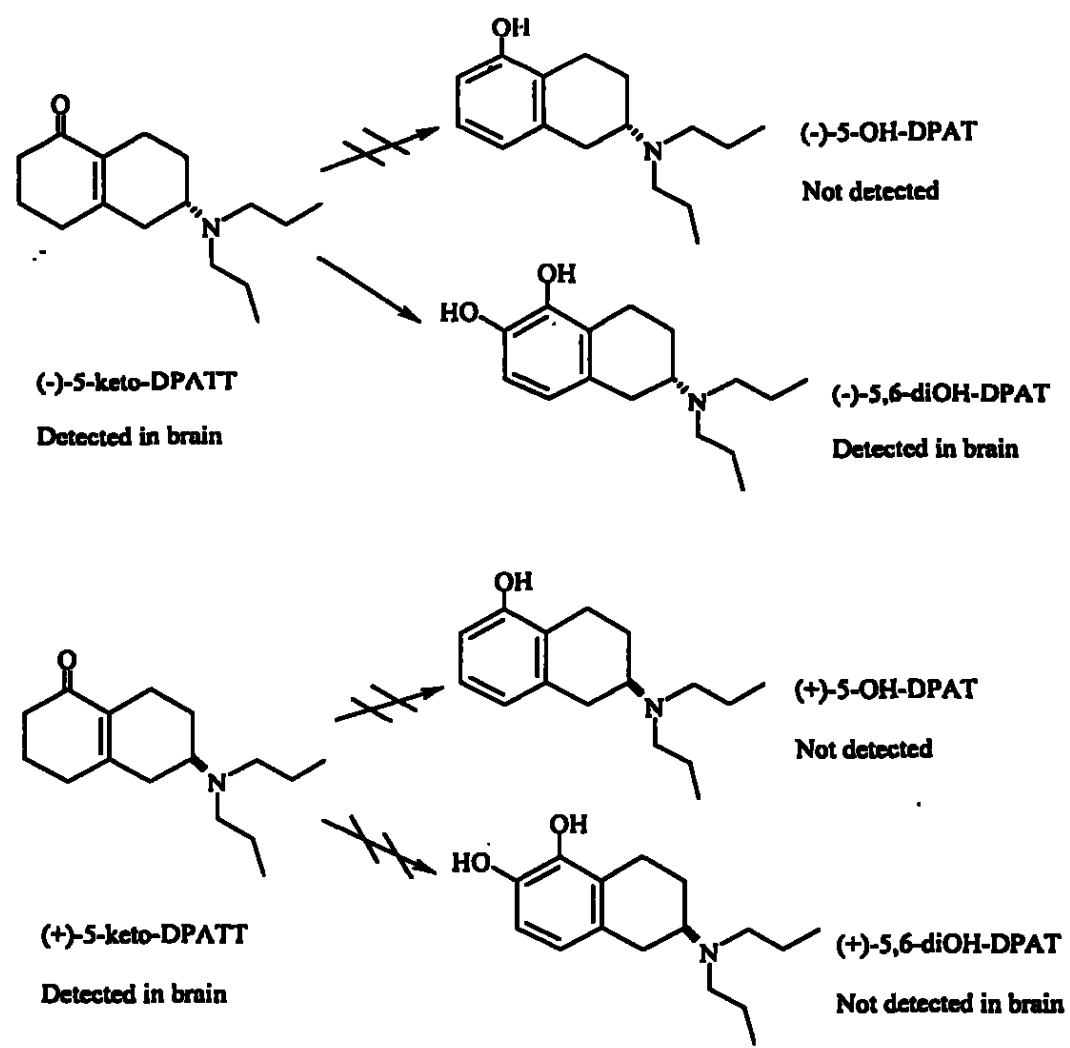
-13-

Table 1. Mean Serum and Brain Concentrations of (-)-5,6-diOH-DPAT and (+)-5,6-diOH-DPAT Following a 10 mg/kg PO Dose to Rats of (-)-5-keto-DPATT and (+)-5-keto-DPATT, Respectively

| Compound          | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>(ng/mL) | AUClast<br>(ng·hr/mL) | t½<br>(hr) |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------|------------|
| (-)-5-keto-DPATT  | 0.8          | 10.6            | 11.7                  | 1.1        |
| Serum             |              |                 |                       |            |
| (-)-5,6-diOH-DPAT | 1.6          | 4.9             | 28.2                  | 42.5       |
| (-)-5-keto-DPAT   | 2.0          | 16.2            | 50.2                  | 3.0        |
| Brain ECF         |              |                 |                       |            |
| (-)-5,6-diOH-DPAT | 2.5          | 4.76            | 7.73                  | NDT        |
| (+)-5-keto-DPATT  | 0.8          | 480.8           | 418                   | 1.2        |
| Serum             |              |                 |                       |            |
| (+)-5,6-diOH-DPAT | 2            | 10.93           | 55                    | 70.1       |
| (+)-5-keto-DPAT   | 1.5          | 345             | 448                   | 8          |
| Brain ECF         |              |                 |                       |            |
| (+)-5,6-diOH-DPAT | ND           | ND              | ND                    | ND         |

Brain ECF (extracellular fluid) concentrations (n = 3) were determined using a microdialysis probe placed in the striatum. ND = not detected, NDT = not determined. Cmax is maximum concentration level. AUC last means area under the dose response curve.

**Chart I**  
**Metabolic Transformations**



DPAT means N,N-di-n-propylaminotetralin.

5 DPATT means N-N-di-n-propylaminotetrahydrotetralin.

**EXAMPLE 3**

The effects of *per os* (PO) delivery of (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin and (+)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin in a standard anti-Parkinson's animal assay was carried out as follows:

10 Adult male Sprague-Dawley rats (250-300 g) were pretreated as follows: The animals were first anesthetized with chloral hydrate. Unilateral lesions of the nigrostriatal dopamine system were produced by infusing 8 µg of

6-hydroxydopamine HBr (6-OHDA) into the right medial forebrain system. Rats were pretreated 30 minutes before surgery with desipramine HCl, 25 mg/kg IP, to protect noradrenergic neurons, and with pargyline, 25 mg/kg IP, to potentiate the effects of 6-OHDA. A minimum of 3 weeks after surgery, the rotational behavior induced by apomorphine HCl (a known dopamine D1/D2 agonist), 50 µg/kg SC, was assessed. Rotational behavior was measured using an automated rotometer system (Rotorat Rotational system, MED Associates, Georgia, VT). Only rats demonstrating more than 100 contraversive turns per hour in response to apomorphine were used for assaying test compounds, as this demonstrates a rodent condition resembling human Parkinson's disease. Anti-Parkinson activity was assessed by the ability of test compounds to produce contraversive turning in these unilateral 6-OHDA lesioned rats. This is an accepted method of testing anti-Parkinson drugs (see Hudson et al., *Brain Research*, 1993;626:167-174).

Table 2. Comparison of (-)-5-keto-DPATT and (+)-5-keto-DPATT, on Total Contraversive Rotations for 12 Hours in Unilateral 6-OHDA Lesioned Rats

| Dose (mg/kg PO) | Compound         |                            |
|-----------------|------------------|----------------------------|
|                 | (-)-5-keto-DPATT | (+)-5-keto-DPATT           |
| 0.03            | 2230 ± 877 (8)   | not tested                 |
| 0.1             | 7151 ± 1634 (7)  | 958 ± 397 (8) <sup>a</sup> |

Data are the mean ± S.E.M. of contraversive rotations. Group size is (8-16).

<sup>a</sup> P <0.05 vs same dose of (-)-5-keto-DPATT, Student's t-test.

The foregoing results establish that (-)-5-keto-DPATT is useful for producing an anti-Parkinson effect, whereas (+)-5-keto-DPATT caused only minimal effect.

EXAMPLE 4

Tablet Formulation

|                                                       |        |
|-------------------------------------------------------|--------|
| (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino- tetrahydrotetralin | 100 mg |
| Magnesium stearate                                    | 10 mg  |
| Hydroxypropylmethylcellulose                          | 20 mg  |
| Talc                                                  | 50 mg  |
| Total                                                 | 180 mg |

The above ingredients are blended to uniformity and pressed into a tablet. Such tablets are administered from 1 to 4 times each day for effective treatment of Parkinson's disease.

5

EXAMPLE 5

Capsule Formulation

|                                                      |       |
|------------------------------------------------------|-------|
| (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin | 80 mg |
| Titanium dioxide                                     | 5 mg  |
| Sodium starch glycolateulose                         | 15 mg |
| Total                                                | 10 mg |

The above ingredients are blended to uniformity and filled into a soft gelatin capsule. Such capsules are administered orally to a patient at the rate of from 1 to 6 per day.

EXAMPLE 6

Suppository Formulation

|                                                                       |         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|
| (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin<br>hydrochloride | 600 mg  |
| Theobroma oil                                                         | 50 mg   |
| Glycerinated gelatin                                                  | 1000 mg |
| Glycerin                                                              | 150 mg  |
| Total                                                                 | 1800 mg |

The ingredients are blended to uniformity at 60°C and poured into tapered molds to produce a rectal suppository weighing 1.8 grams. Such suppository is administered once every 4 to 8 days.

#### EXAMPLE 7

5

##### Preparation for Parenteral Solution

Twenty grams of (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin maleate is dissolved in a mixture of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection. The pH is adjusted to 6.0 by addition of dilute hydrochloric acid, and the volume is made up to 1000 mL by addition of water. The formulation is  
10 sterilized and filled into 5.0 mL ampoules, each containing 2.0 mL (representing 40 mg of drug) and sealed under nitrogen.

## CLAIMS

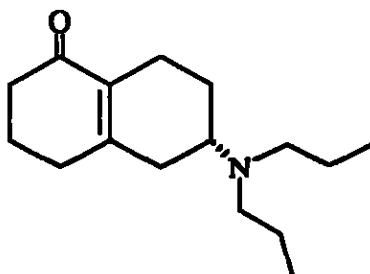
What is claimed is:

1. A compound that is (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin.
2. A method for treating Parkinson's disease in a patient in need thereof, said  
5 method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A method according to Claim 2, wherein the compound administered is (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin hydrochloride.
- 10 4. A method according to Claim 2, wherein the compound is administered orally.
5. A method for producing (-)-5,6-dihydroxy-2-N,N-di-n-propylaminotetralin in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount  
15 (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A method according to Claim 5, wherein the compound administered is (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin hydrochloride.
7. A method according to Claim 6, wherein the compound is administered orally.
- 20 8. A method for treating Parkinson's disease in a patient in need thereof comprising delivering (-)-5,6-dihydroxy-2-N,N-di-n-propyl-aminotetralin to the brain of the patient by administering to the patient a therapeutically effective amount of (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to Claim 8, wherein the compound administered is (-)-5-keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin hydrochloride.

10. A method according to Claim 9, wherein the compound is administered orally.

5 11. A process for preparing a (-)-isomer of a compound of the formula



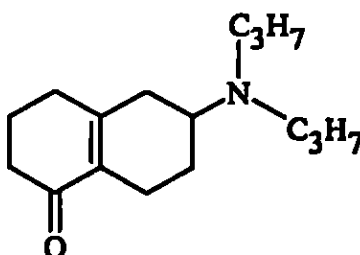
I

said process comprising the steps of:

reacting 1,3-cyclohexadione, paraformaldehyde, and dipropylamine at approximately 85°C;

10 adding acetone to the reaction mixture;

treating the reaction mixture with sodium cyanoborohydride to produce the compound of the Formula A



A

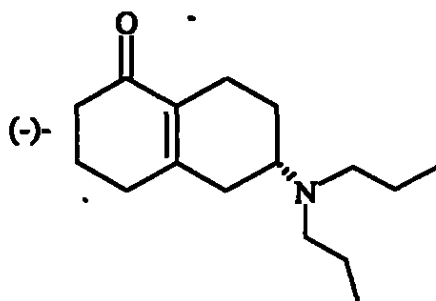
15 treating the compound of Formula A with boiling isopropyl acetate and (-)-ditoluytartaric acid to form diastereomeric salts; and crystallizing the salts of the compound having Formula A to yield the (-)-isomer of the compound of Formula I.

12. A method according to Claim 11, wherein said reacting step further comprises stirring said mixture in the presence of 4Å molecular sieves.

-20-

## ABSTRACT

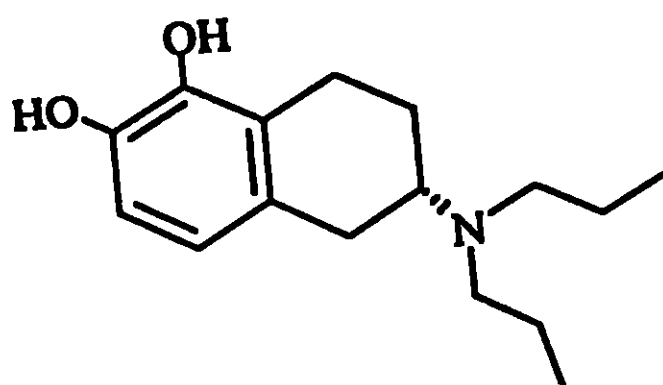
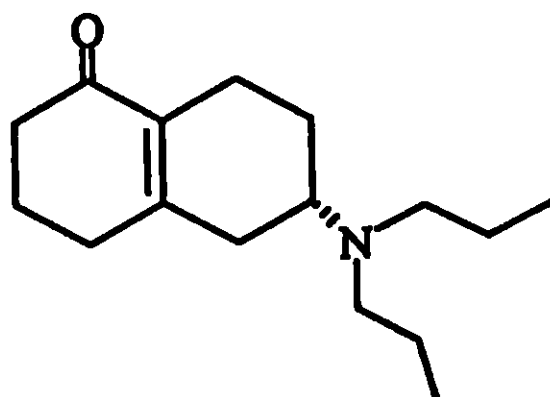
Parkinson's disease is treated with a compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

⑬ Los folios 64 a 67 se extraen y tarjetan a 2020122

Se retiraron los folios ~~68~~ y  
66 y 67 del extracto para publicación  
09-09-02





6465

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 82379740 C2303223

Folios: 69

NIT : 80017 Fecha (GCD): 2003-10-19 16:56:16

Tramite : C-2 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 65,239  
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2000

### \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No. PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------|--------------|---------------|----------|-------------|----------|--------------|
| JUAN P. SEPULVEDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 3010684  | 1,216,000.00 |

### \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50003-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 608,000.       |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21  
Fax: 281 31 25  
e-mail: info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

**Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10**  
**Conmutador: 334 12 21-2-3-4**  
**Fax: 281 31 25 e-mail: [info@mc.gov.co](mailto:info@mc.gov.co)**  
**Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia**



67

## INFORME DE PROTOCOLO

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Expediente 00-79740

Fecha: 16 de febrero del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997,  
del folio 94.235 al folio 94.238 del  
libro de Protocolo N° 323, obra el  
documento N° 17.877 conferido por  
WARNER-LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New  
Jersey, E.U.A.

al doctor "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" Y/O  
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID Y/O CARLOS JULIO

BUITRAGO GARZON Y/O MARINA RODRIGUEZ MADRID

**OBSERVACIONES:** En el libro se encuentra protocolizada la  
la sustitución, pero no el poder concedido al abogado  
DANIEL GOYTIA por la sociedad arriba mencionada. Tampoco  
consta dentro del mismo la existencia y representación  
legal de la sociedad. (8 de Agosto del 2000).

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)

Bogotá, D.C., Colombia

68  
72**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>00-79740</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>0478</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo No. 17877 únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia