

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109225-00000-0000

Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 77

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DISCINESIA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____
VALBY, DINAMARCA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109225- 00000-0000

Fecha: 2011-08-26 11:51:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9, Ottiliavej,
DK- 2500 Valby,
Dinamarca

Domicilio: Valby,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Håkan WIKSTRÖM**
Smörkullevägen 37,
S-45746 Hamburgsund,
Suecia

2. **Morten JØRGENSEN**
Aldershvilevej 94,
DK-2880 Bagsværd,
Dinamarca

3. **Niels MØRK**
Bakkevej 59,
DK-2830 Virum,
Dinamarca

4. **Jennifer LARSEN**
Bellisvej 21,
DK-4000 Roskilde
Dinamarca

5. **Lars TORUP**
Inavej 41,
DK-3500 Værløse,
Dinamarca

6. **Benny BANG-ANDERSEN**
Lillegrund 33,
DK-2300 Copenhagen S.
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2010/050051
Publicación Internacional No. WO 2010/097092 A1

Fecha: 26 de febrero de 2010
Fecha: 02 de septiembre de 2010

6

Título (54)

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DISCINESIA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/473

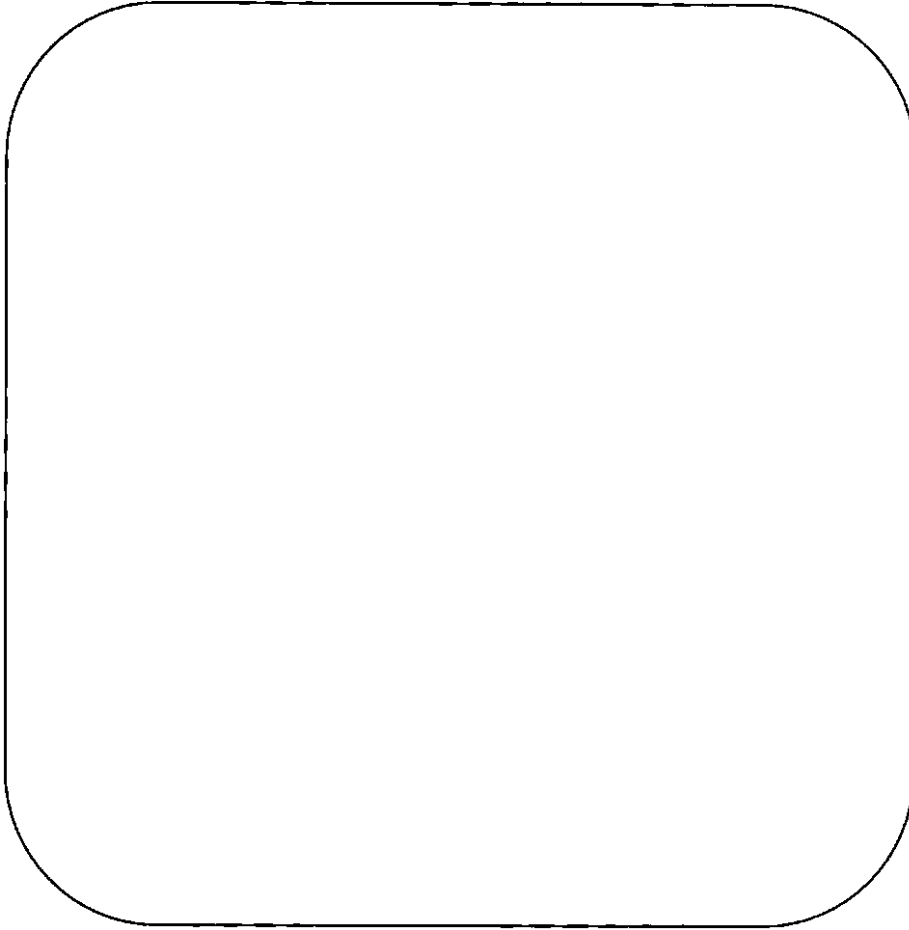
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900281</u>
		<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,943</u>
		<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900273</u>
		<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,953</u>
		<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900280</u>
		<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,966</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>11-0081485</u>	Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0076301</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>00-1176302</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0081409</u>	Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0081554</u>	Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
☒	Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$108.000.oo.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poder de la sociedad H. LUNDBECK A/S.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/097092 A1
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/097092 A1

Descripción:

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative and judicial nullity, interim measures, protective measures, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that, in the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

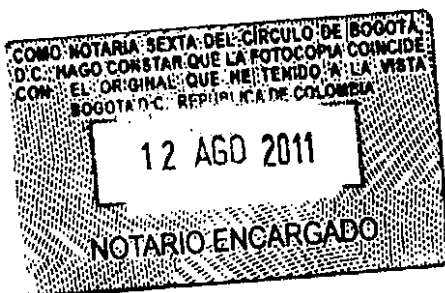


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co. si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

61

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

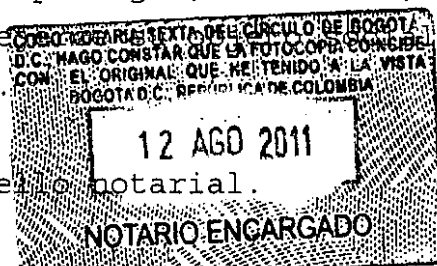
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1990.

Ilse Greby
Ilse Greby, Notario Encargado
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 19 JUN 1990
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.

Engel Elgaard
ENGEL ELGAARD

Notary public of Co.
Denmark

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

12 AGO 2011

NOTARIO ENCARGADO





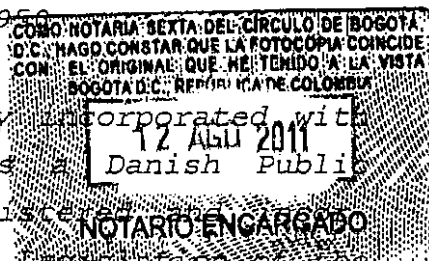
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen

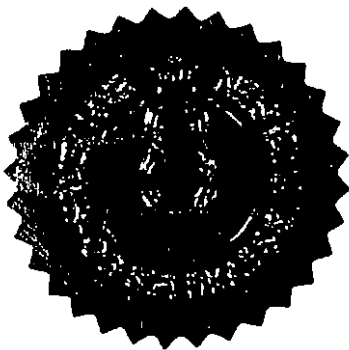
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

KINGE BILGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD. 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

051248

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
DE BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
12 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO



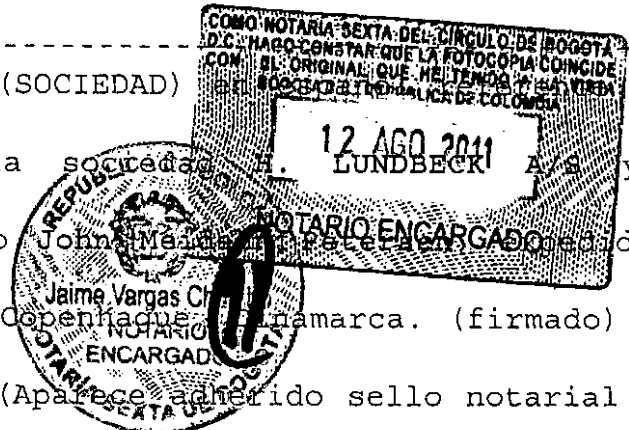
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahl Petersen dada el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

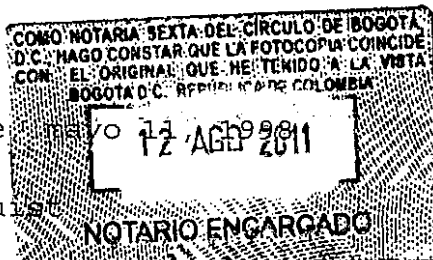
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD



N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

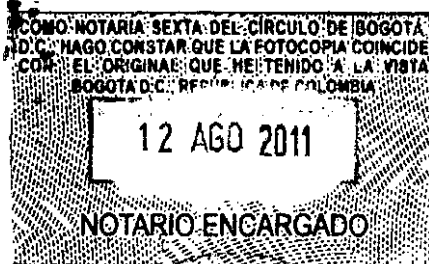
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

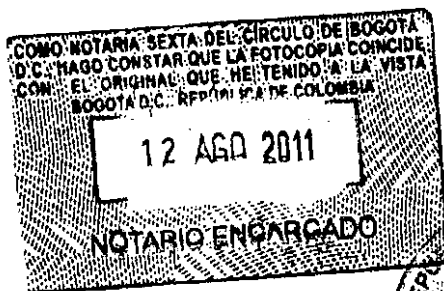
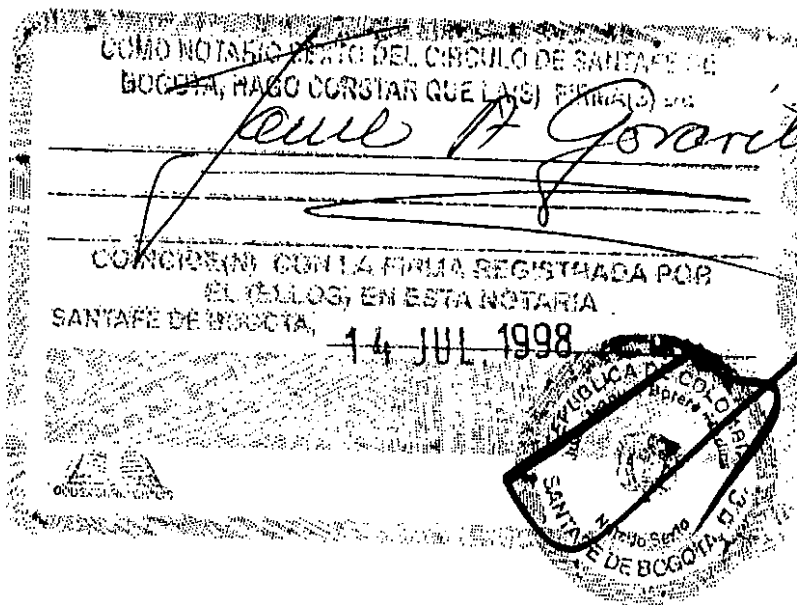
COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
Cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
14 JUL 1998
FOLIO 2380 (FOLIO 12A)

63460

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
FOLIO 2380 (FOLIO 12A)

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

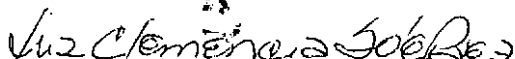
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

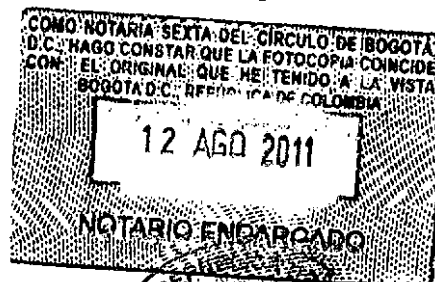
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

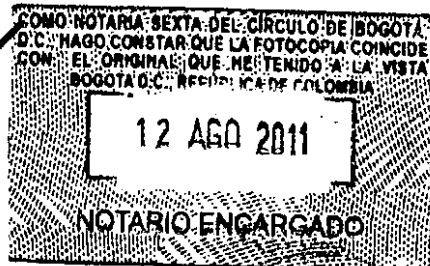
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(es) exhibi(eron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suárez de Róz



B

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 September 2010 (02.09.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/097092 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/473 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/DK2010/050051

(22) International Filing Date:

26 February 2010 (26.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA 200900281	27 February 2009 (27.02.2009)	DK
61/155,943	27 February 2009 (27.02.2009)	US
PA 200900273	27 February 2009 (27.02.2009)	DK
61/155,953	27 February 2009 (27.02.2009)	US
PA 200900280	27 February 2009 (27.02.2009)	DK
61/155,966	27 February 2009 (27.02.2009)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WIKSTRÖM, Håkan** [SE/SE]; Gamla Vägen 15, S-45070 Hamburgsund (SE). **JØRGENSEN, Morten** [DK/DK]; Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsværd (DK). **MØRK, Niels** [DK/DK]; Bakkevej 59, DK-2830 Virum (DK). **LARSEN, Jennifer** [CA/DK]; Bellisvej 21, DK-4000 Roskilde (DK). **TORUP, Lars** [DK/DK]; Inavej 41,

DK-3500 Værløse (DK). **BANG-ANDERSEN, Benny** [DK/DK]; Lillegrund 33, DK-2300 Copenhagen S (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patents and Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TREATMENT OF DYSKINESIA RELATED DISORDERS

(57) Abstract: Disclosed herein are methods of treating Parkinsons disease while maintaining a low dyskinesia induction profile and methods of reversing dyskinesias comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention. The present invention further relates to uses and pharmaceutical compositions of said compounds in the manufacture of medicaments in treating the same.

WO 2010/097092 A1

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DISCINESIA

CAMPO DE LA INVENCION

Los aspectos de la invención objeto se relacionan con métodos para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un perfil de inducción a la discinesia bajo y con métodos para revertir discinesias que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí. La presente invención se relaciona adicionalmente con usos y composiciones farmacéuticas de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de los mismos u otros trastornos del movimiento tales como corea de Huntington.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Ha sido indudablemente exitoso, el uso de agentes de reemplazo de dopamina en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (PD) en el aumento de la calidad de vida en pacientes. La L-DOPA, que se ha utilizado durante muchos años y continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento de PD, alivia los síntomas motores de PD caracterizados por la lentitud del movimiento (bradiquinesia), rigidez y/o temblor. Se entiende que L-DOPA actúa como un profármaco que se biometaboliza en dopamina (DA). La DA a su vez activa los receptores de dopamina en el cerebro que se dividen en dos clases: receptores D1 y D2. Los receptores D1 se pueden dividir en receptores D₁ y D₅ mientras que los receptores D2 se pueden dividir en receptores D₂, D₃, D₄. Sin embargo, la terapia de reemplazo de dopamina no tiene limitaciones, especialmente siguiendo un tratamiento a largo plazo. La duración del periodo de reacción a una dosis de L-DOPA llega a ser progresivamente más corto a con los años, y periodos en los que el paciente responde al fármaco se vuelven complicados por la aparición de una variedad de efectos colaterales.

Los efectos colaterales se pueden manifestar como discinesias, que se pueden ver, ya sea cuando el paciente está siendo sometido a una terapia de reemplazo de dopamina o incluso cuando el paciente está sin terapia. Las discinesias son trastornos de movimiento involuntario anormal. Los movimientos anormales se pueden manifestar como corea (movimientos involuntarios, rápidos, irregulares, bruscos que pueden afectar la cara, los brazos, las piernas, o el tronco), balismo (movimientos involuntarios similares a la corea pero de una naturaleza más violenta y fuerte), distonía (contracciones del músculo sostenidas, que generalmente producen movimiento repetitivos y de torsión o posturas o posiciones anormales) y/o atetosis (movimientos de contorsión, sinuosos, lentos, involuntarios, repetitivos, que son especialmente severos en las manos).

Los pacientes que padecen PD pueden variar entre ciclos "de periodos de movilidad" que son complicados por la discinesia y periodos "de inmovilidad" que son rigurosamente parkinsonianos. Como una consecuencia pueden experimentar una profunda discapacidad a pesar del hecho que la L-DOPA permanece como un agente anti-Parkinson efectivo a lo largo de la evolución de la enfermedad (Obeso, et al. *Neurology* 2000, 55, S13-23). Los agonistas de dopamina, tales como bromocriptina, lisurida, pramipexol, ropinirol y pergolida son menos eficaces que la L-DOPA, particularmente en la PD moderada a severa. Sin embargo, su perfil de efectos colaterales es diferente de aquel de L-DOPA. Es importante notar que los agonistas de DA producen menos discinesias que la L-DOPA, pero esto es de un valor limitado para los pacientes PD con discinesias, porque muchos de ellos tienen PD moderada a severa y, por lo tanto, ellos necesitan la eficacia de L-DOPA.

Las discinesias y otros trastornos del movimiento por la disfunción de los ganglios basales son de gran importancia socioeconómica. Se han hecho muchos intentos para desarrollar agentes para prevenir y/o tratar discinesias, a pesar de que

dichos intentos han logrado un éxito limitado. Por lo tanto, subsiste una necesidad de proporcionar agentes novedosos para tratar la discinesia.

El modelo de lesión de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de parkinsonismo en la rata ha proporcionado una herramienta valiosa para la investigación de PD a un nivel preclínico y para la evaluación de opciones terapéuticas novedosas (Schwartz y Huston, *Prog. Neurobiol.* 1996, 50, 275–331). Uno de los paradigmas del 6-OHDA más ampliamente utilizado es la evaluación del comportamiento de rotación en ratas que lleva una degeneración discreta de la vía dopaminérgica nigroestriada (Ungerstedt y Aburthnott, *Brain Res.* 1970, 24, 485). En este modelo, el 6-OHDA se infunde unilateralmente en el sistema nigroestriado, cuerpo estriado o haz prosencefálico medio (MFB), lo que produce un desequilibrio funcional entre los sistemas dopaminérgicos nigroestriados. La administración de fármacos que estimulan directamente los receptores de dopamina, como el precursor metabólico de dopamina L-DOPA y la apomorfina agonista de dopamina produce un comportamiento de rotación dirigido hacia el lado del cuerpo en el que se ha infundido el 6-OHDA.

Además de los déficits relacionados con la motricidad, se puede utilizar el modelo de 6-OHDA para reproducir otras características de la PD. El desarrollo del comportamiento de rotación sensible así como también los movimientos involuntarios anormales (AIM) se ha observado en ratas inyectadas con 6-OHDA, ya sea en el cuerpo estriado o en el MFB, y las tratadas crónicamente con L-DOPA, por lo tanto, se proporciona adicionalmente un modelo animal para el estudio de discinesia inducida por L-DOPA (Lundblad, et al. *Eur. J Neurosci.* 2002, 15, 120–132). Durante el tratamiento crónico en este modelo, la L-DOPA, pero no la bromocriptina induce un desarrollo gradual de AIM. Con base en estas observaciones, se ha aceptado que las ratas lesionadas con 6-OHDA exhiben déficits motrices que comparten similitudes funcionales esenciales con la discinesia de Parkinson y se puede utilizar para evaluar el potencial de un tratamiento para proporcionar tratamientos para discinesia.

En un intento por identificar nuevas terapias para el tratamiento de discinesia y otros trastornos del movimiento relacionados, los solicitantes sorprendentemente han encontrado que el (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol como un agonista de D1/D2 potente [aquí denominado como **10**]; el (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno [aquí denominado como Compuesto **11**]; y el (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona [aquí denominado como **12**] tienen perfiles favorables en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales. Ellos inducen menos discinesias que L-DOPA y apomorfina, y reducen las discinesias inducidas por L-DOPA más efectivamente que los agonistas de D2, como se ejemplifica mediante pramipexol. Por lo tanto, los Compuestos **10**, **11** y **12** tienen el potencial de convertirse en los primeros fármacos de PD con eficacia similar a L-DOPA y un perfil favorable no solo en términos de inducción de discinesia, sino también como medicamentos para la reversión de discinesias.

Por consiguiente, se espera que los compuestos identificados anteriormente se puedan utilizar para tratar discinesias y otros trastornos relacionados con el movimiento tal como corea de Huntington. Más aún, la presente invención contempla el uso de la mezcla *trans* racémica correspondiente. La presente invención proporciona adicionalmente métodos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con un bajo perfil de inducción a discinesia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto. En un aspecto, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es tan eficaz como el tratamiento de L-DOPA. Se proporcionan adicionalmente métodos para revertir las discinesias o para tratar la enfermedad de Parkinson que comprenden administrar dicho compuesto y composiciones farmacéuticas del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Otro aspecto se relaciona con el uso de *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Un aspecto separado de la invención se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento que trata la enfermedad de Parkinson.

Otro aspecto se relaciona con el uso de *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson.

Un aspecto separado de la invención se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir las discinesias.

Otro aspecto se relaciona con el uso de *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico en la preparación de un medicamento para revertir las discinesias.

Otro aspecto se dirige a una composición farmacéutica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Aspectos separados de la invención se relacionan con una composición farmacéutica que comprende *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-

benzo[g]quinolina-6,7-diol racémico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Otro aspecto se dirige a un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto separado se relaciona con un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia, un perfil de inducción a discinesia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico.

Otro aspecto se dirige a un método para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía otro aspecto se dirige un método para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención se relaciona con el uso de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Un aspecto separado de la invención se relaciona con el uso de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir discinesias.

Otro aspecto se dirige a una composición farmacéutica que comprende (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Aspectos separados de la invención se relacionan con una composición farmacéutica que comprende (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a] antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Otro aspecto se dirige a un método para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a] antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto se dirige a un método para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el

tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Un aspecto separado de la invención se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Todavía otro aspecto se relaciona con el uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir discinesias.

Otro aspecto se dirige a una composición farmacéutica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

Aspectos separados de la invención se relacionan con una composición farmacéutica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson manteniendo un bajo perfil de inducción a discinesia.

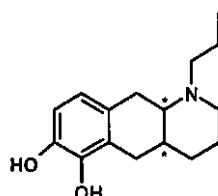
Otro aspecto se dirige a un método para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto se dirige a un método para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-

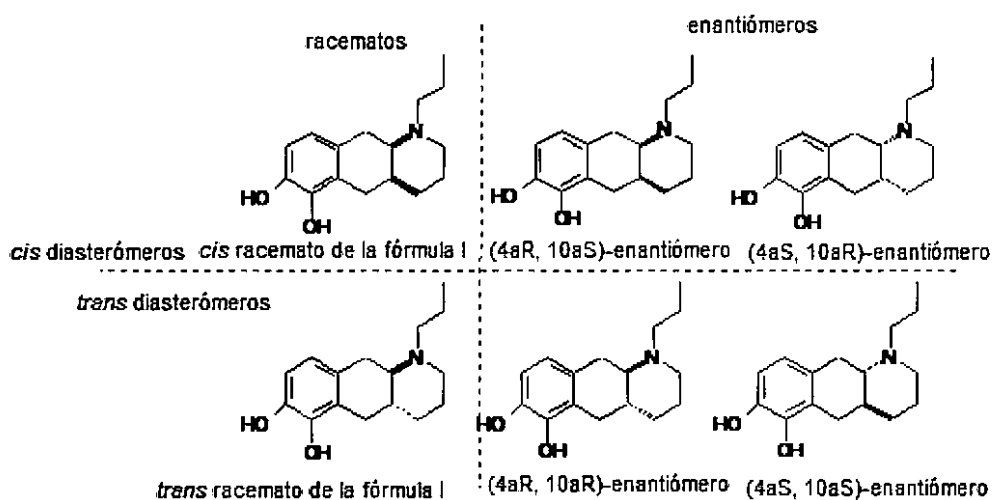
2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención contienen dos centros quirales (indicados con * en la fórmula a continuación)



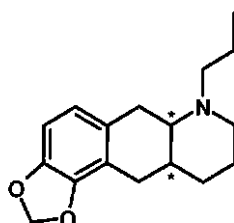
Los compuestos de la invención pueden existir en dos formas diastereoméricas diferentes, los isómeros *cis*- y *trans*-, los cuales pueden existir en dos formas enantioméricas. La presente invención se relaciona solamente con el racemato *trans* y el (4aR, 10aR)-enantiómero.



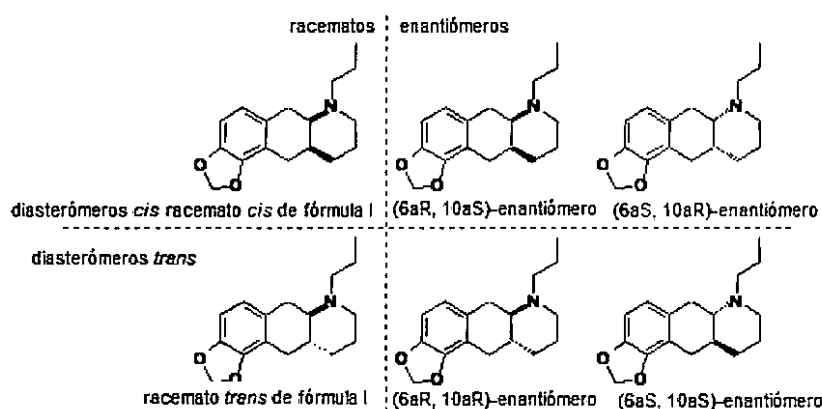
Como se indicó previamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (aquí denominado como "Compuesto 10") revierte las discinesias inducidas por L-DOPA/benserazida y apomorfina en ratas lesionadas con

6-OHDA. El racemato *trans* correspondiente también se abarca por el alcance de la presente invención.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención contiene dos centros quirales (indicados con * en la fórmula continuación)



El compuesto de la invención puede existir en dos formas diastereoméricas diferentes, los isómeros *cis*- y *trans*-, los cuales pueden existir en dos formas enantioméricas. La presente invención se refiere solamente al racemato *trans* y el (6aR, 10aR)-enantiómero.



Como se indicó previamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno (denominado aquí como "Compuesto 11") revierte las discinesias inducidas por L-DOPA/benserazida y apomorfina en ratas lesionadas con 6-OHDA.

Adicionalmente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que el (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona (denominado aquí como Compuesto 12) tiene perfiles

favorables en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales. Este induce menos discinesias que L-DOPA y apomorfina, y reduce discinesias inducidas por L-DOPA más efectivamente que los agonistas de D2, como se ejemplifica por pramipexol.

La invención se explica en mayor detalle a continuación, pero esta descripción no intenta ser un catálogo detallado de todas las diferentes formas en las que se puede implementar la invención, o todas las características que se pueden agregar a la presente invención.

Definiciones

Como se utiliza aquí, "discinesia" se refiere a una afección que se caracteriza por movimientos involuntarios anormales que se asocian con trastornos de regiones del cerebro conocidas como ganglios basales. La discinesia puede ser una "discinesia inducida por L-DOPA" que surge y es una complicación del tratamiento de la enfermedad de Parkinson (la enfermedad de ganglios basales más común). La discinesia se puede manifestar físicamente en dos formas, corea y distonía. La corea consiste en movimientos involuntarios, continuos, irresolutos, abruptos, rápidos, breves, no sostenidos e irregulares que fluyen desde una parte del cuerpo a otra. La distonía se refiere a contracciones musculares sostenidas que producen movimientos repetitivos y de torsión o posturas anormales.

"Tratar" o "tratamiento" se refiere a la inhibición de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o de ambas formas, e inhibir por lo menos un parámetro físico que puede no ser perceptible al paciente. Adicionalmente, "tratar" o "tratamiento" se refiere al retraso del inicio de la enfermedad o trastorno o por lo menos los síntomas del mismo en un paciente que

25

puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno a pesar de que el paciente aún no experimente o presente síntomas de la enfermedad o trastorno.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento para la enfermedad o trastorno. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o trastorno y su gravedad y la edad y peso del paciente que se va a tratar.

Como se utiliza aquí, la frase "mientras mantiene un bajo perfil de discinesia" se refiere al perfil de discinesia como el que se ve en pacientes que se han tratado a través de una estimulación dopaminérgica continua. Se describen los tratamientos que implican estimulación dopaminérgica continua en Stocchi y Olanow, *Neurology* 2004, 2004, 62, S56–S63; y Hilary, *et al.*, *Journal of Neurology* 2004, 251, 11, 1370–1374.

Como se utiliza aquí, el (4aR,10aR)–1–n–propil–1,2,3,4,4a,5,10,10a–octahidro–benzo[g]quinolin–6,7–diol como un agonista de D1/D2 se denomina como Compuesto **10**.

Como se utiliza aquí, (6aR,10aR)–7–n–propil–6,6a,7,8,9,10,10a,11–octahidro–1,3–dioxo–7–aza–ciclopenta[a]antraceno se denomina como Compuesto **11**.

Como se utiliza aquí, (4aR,10aR)–1–n–propil–2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a–decahidro–1H–benzo[g]quinolin–6–ona [aquí denominado como **12**].

Se puede utilizar el compuesto **10**, **11** o **12** para tratar discinesia como una monoterapia (es decir, el uso del compuesto solo); como adyuvante de composiciones para prevenir efectos colaterales discinéticos provocados por la composición (por ejemplo, como un adyuvante para L–DOPA o apomorfina proporcionado a pacientes parkinsonianos) o, alternativamente, se puede proporcionar el compuesto en combinación con otros tratamientos que también reducen la discinesia (por ejemplo, antagonistas del receptor opioide, (antagonistas del $\alpha 2$ –adrenoreceptor, antagonistas CBI–cannabinoide, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor

colinérgico, agonistas del receptor H3 de histamina, y estimulación de globo pálido/ lesión de núcleo subtalámico /cerebral profunda).

La presente invención, se relaciona adicionalmente con el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que reduce la discinesia inducida por L-DOPA o una agonista de dopamina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto **10, 11 o 12** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la discinesia se asocia con un trastorno de movimiento relacionado con los ganglios basales.

En otra realización, la discinesia se asocia con la enfermedad de Parkinson.

Una realización se relaciona con la discinesia asociada con enfermedad de Parkinson idiopática o Parkinsonismo postencefalítico.

En una realización, la discinesia se asocia con distonía de periodo de inmovilidad en la enfermedad de Parkinson.

En una realización separada, la discinesia surge como un efecto colateral de un agente terapéutico para tratar la enfermedad de Parkinson.

En todavía otra realización, la discinesia se asocia con una terapia de reemplazo de dopamina. En una realización, la terapia de reemplazo de dopamina se selecciona del grupo que consiste de rotigotina, ropinirol, pramipexol, cabergolina, bromocriptina, lisurida, pergolida, L-DOPA y apomorfina.

En una realización, la discinesia se establece como un resultado de la administración repetida de L-DOPA.

Como se indicó previamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto **10, 11 o 12** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia, y una composición farmacéutica que comprende *trans*-1-*n*-

27

propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

En una realización, la composición farmacéutica adicionalmente comprende un inhibidor de MAO-B.

En una realización, el inhibidor de MAO-B es selegina. En una realización separada, el inhibidor de MAO-B es rasagilina.

En otra realización, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 10, 11 o 12, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, diluyentes y portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica de la invención, el mamífero es un sujeto humano.

La cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 10, 11 o 12, calculado como la dosis diaria del Compuesto 10, 11 o 12 anterior como la base libre, está adecuadamente entre 0,01 y 125 mg/día, más adecuadamente entre 0,05 y 100 mg/día, por ejemplo, entre 0,1 y 50 mg/día.

En una realización específica, la dosis diaria de Compuesto 10, 11 o 12 está entre 1,0 y 10 mg/día.

En otra realización, la dosis diaria del Compuesto 10, 11 o 12 es menos de aproximadamente 1,0 mg/día.

En una realización separada, la dosis diaria del Compuesto 10, 11 o 12 es aproximadamente 0,10 mg/día.

En una realización adicional, la invención proporciona una formulación oral que comprende desde 0,001 mg a 125 mg del Compuesto 10, 11 o 12.

En una realización adicional, la invención proporciona una formulación oral que comprende desde 0,001 mg a 0,100 mg del Compuesto **10, 11 o 12**.

En una realización adicional, la invención proporciona una formulación oral que comprende desde 0,01 mg a 1,0 mg del Compuesto **10, 11 o 12**.

En una realización adicional, la invención proporciona una formulación oral que comprende desde 0,10 mg a 10 mg del Compuesto **10, 11 o 12**.

Sales farmacéuticamente aceptables

El compuesto **10, 11 o 12** forma sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales son también parte de esta invención. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del Compuesto **10, 11 o 12** se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como se conoce bien en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 2-19 y conocidas por la persona experta. Los ácidos inorgánicos típicos utilizados para formar tales sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. También se pueden utilizar las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos y hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoracetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato,

ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencensulfonato, p-bromobencensulfonato, clorobencensulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, p-toluensulfonato, xilensulfonato, tartrato, y similares.

Composiciones farmacéuticas

Los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas sólidas también se conocen bien en la técnica. Por lo tanto, se pueden preparar los comprimidos, al mezclar el ingrediente activo con los adyuvantes, rellenos y diluyentes comunes y comprimir posteriormente la mezcla en una máquina para comprimidos adecuada. Ejemplos de adyuvantes, rellenos y diluyentes comprenden celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de papa, lactosa, manitol, talco de sorbitol, estereato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. También se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo como colorantes, aroma, conservantes, etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

En particular, también se pueden preparar las formulaciones de comprimido de acuerdo con la invención mediante compresión directa del Compuesto **10, 11 o 12** en mezcla con adyuvantes o diluyentes convencionales. En forma alternativa, se puede utilizar un granulado húmedo o granulado fundido del Compuesto **10, 11 o 12**, opcionalmente en mezcla con adyuvantes o diluyentes convencionales para la compresión de comprimidos.

Se pueden preparar las soluciones del Compuesto **10, 11 o 12** para inyecciones al disolver el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferentemente agua estéril, al ajustar la solución al volumen deseado, mediante la esterilización de la solución y el llenado en ampollas o frascos adecuados. Se puede agregar cualquier aditivo adecuado utilizado

convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes solubilizantes, etc.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGURA 1: La estructura de cristal del compuesto *ent*-10. La configuración absoluta se determina mediante la dispersión anómala del átomo de bromo 'pesado'.

FIGURA 2: La curva de dosis y efecto para la estimulación dependiente de concentración de liberación de Ca^{2+} intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas con hD₅.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los datos del LC/MS analítico se obtienen en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización de presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. La pureza se determina mediante la integración de UV (254 nm) y rastros de ELSD. Los instrumentos de MS son de Peskier (API), equipados con fuente APPI y operados en un modo de ión positivo. Los tiempos de retención en el rastro UV (RT) se expresan en min. El disolvente A se hace de 0.05% de TFA en agua, mientras que el disolvente B se hace de 0,035% de TFA y 5% de agua en acetonitrilo. Se han utilizado varios métodos diferentes:

Método 25: API 150EX y sistema Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC. Columna: dC-18 4,6x30mm, 3 μ m (Atlantis, Waters). Temperatura de columna: 40 °C. Gradiente: fase inversa con apareo de iones. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 μ L. Gradiente: 2% B en A a 100% B durante 2,4 min luego 2% B en A durante 0,4 min. Tiempo de funcionamiento total: 2,8 min.

Método 14: API 150EX y sistema Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4,6x30mm, 3,5 μ m (Symmetry, Waters). Temperatura de columna: ta. Gradiente: fase inversa con apareo de iones. Flujo: 2mL/min. Volumen de inyección: 10 μ L. Gradiente:

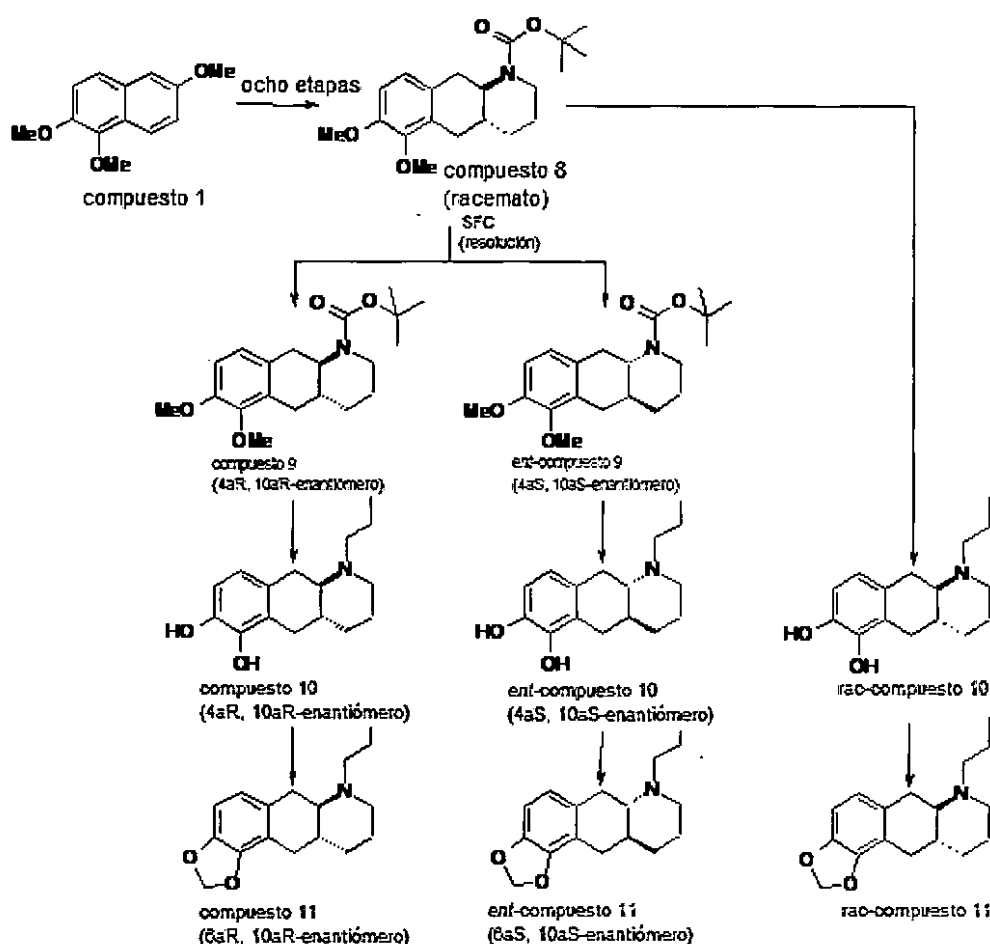
10% B en A a 100% B durante 4 min luego 10% B en A durante 1 min. Tiempo de funcionamiento total: 5 min.

La determinación de la estructura de cristal de rayos X se lleva a cabo como sigue. El cristal del compuesto se enfría a 120 K usando un sistema de enfriamiento de gas nitrógeno Cryostream. Los datos se recolectan en un difractómetro SMART Platform Siemens con un detector sensible de área CCD. Las estructuras se resuelven mediante métodos directos y refinados mediante mínimos cuadrados utilizando matriz completa contra F^2 de todos los datos. Los átomos de hidrógeno en las estructuras se pueden encontrar en los mapas de diferencia de densidad de electrón. Los átomos de no hidrógeno se refinan en forma anisotrópica. Todos los átomos de hidrógeno están en posiciones calculadas usando un modelo "Riding" con O-H=0,84, C-H = 0,99–1,00, N-H = 0,92–0,93 Å. Para todos átomos de hidrógeno los parámetros térmicos se fijan [$U(H) = 1,2 U$ para átomo unido]. Los parámetros x Flack están en el rango 0,0(1)–0,05(1), lo que indica que son correctas las estructuras absolutas. Los programas utilizados para la recolección de datos, reducción y absorción de datos fueron SMART, SAINT y SADABS [cf. "SMART y SAINT, Software de Integración y Control de Detector de Área", Versión 5.054, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (1998), Sheldrick "SADABS, Programa para la Corrección Empírica de los Datos de Detector de Área" Versión 2.03, Universidad de Göttingen, Alemania (2001)]. El programa SHELXTL [cf. Sheldrick "SHELXTL, Programas de Determinación de Estructura", Versión 6.12, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] se utilizan para resolver las estructuras y gráficos moleculares.

Síntesis de los compuestos de la invención (compuestos 10 y 11)

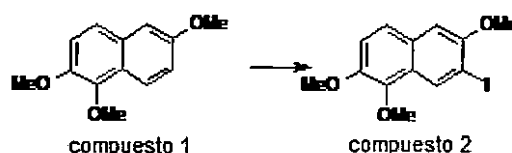
A partir del compuesto **1** cuya síntesis se describe en la bibliografía preparada como se describe en Taber *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002), el compuesto **8** se puede preparar como se describe en la presente en ocho etapas. Este

material se puede resolver mediante SFC quiral como se describe en la presente para dar los compuestos **9** y *ent*-**9**. Luego de la escisión del grupo protector Boc, la aminación reductora se puede utilizar para introducir el grupo *n*-propilo en el átomo de nitrógeno. Las aminas de catecol enmascaradas resultantes pueden ser desprotegidas en condiciones estándar por el tratamiento con 48% de HBr o mediante la reacción con BBr₃ para dar compuestos **10** y *ent*-**10**. La reacción adicional de **10** con CH₂ClBr o un reactivo relacionado en la presencia de una base se puede aplicar para dar un compuesto de la invención (compuesto **11**).



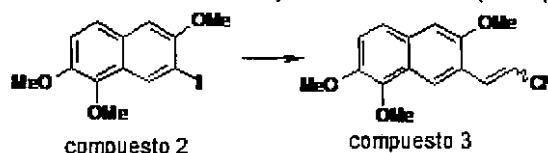
Síntesis de los compuestos **10** y *ent*-**10**.

7-Yodo-1,2,6-trimetoxi-naftaleno (compuesto **2**).



A una solución agitada del compuesto 1 (26,2 g; preparada como se describe en Taber *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002) en THF seco (200 mL) bajo argón y a -78°C se agrega lentamente *s*-butilo litio (1,2 M en ciclohexano, 110 mL). La solución se agita a -78°C durante 3h. Se agrega una solución de yodo (30,5 g) en THF seco (50 mL) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante luego se agita durante otros 10 min a -78°C . La mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de NH_4Cl sat. (100 mL), agua (240 mL), y Et_2O (240 mL). La capa orgánica se lava con solución de sulfito de sodio acuoso al 10% (100 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. El material crudo se purifica mediante la destilación completa del material de partida sin reaccionar. El residuo se purifica adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc /heptano) para producir un material sólido impuro, que se purifica por la precipitación de EtOAc /heptano lo que proporciona 11,46 g del compuesto 2.

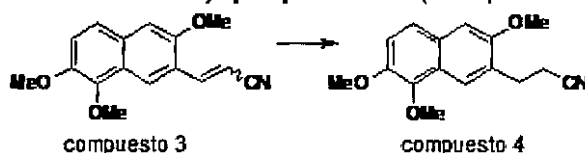
(*E/Z*)-3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-ilo)-acrilonitrilo (compuesto 3).



A una suspensión del compuesto 2 (3,41 g) en acetonitrilo seco (10,7 mL) en un frasco de reactor para microondas se agrega acrilonitrilo (1,19 mL) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (73 mg), y trietilamina (1,48 mL). Se sella el frasco, y la mezcla se calienta durante 40 min a 145°C bajo irradiación de microondas. Este procedimiento se lleva a cabo dos veces más (usando un total de 10,23 g del compuesto 5). Las mezclas de reacción crudas se combinan y el catalizador se filtra completamente, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se divide entre Et_2O (300 mL) y HCl 2M (150 mL). La capa orgánica se lava con solución salina (100 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. El material

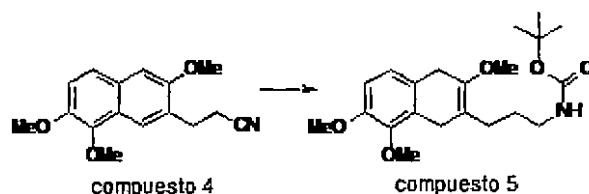
crudo (7,34 g) se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir 5,23 g del compuesto **3** como una mezcla de isómeros de olefina.

3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-ilo)-propionitrilo (compuesto **4**).



El compuesto **3** (5,23 g) se disuelve en CHCl_3 (15 mL) y 99% de EtOH (100 mL). Se agrega 10% de Pd/C (0,8 g) a la solución y se hidrogena durante 45 min bajo presión de hidrógeno de 3 bar usando un agitador Parr. El catalizador se filtra completamente, y el filtrado se pasa a través de un tamiz pequeño de gel de sílice (eluyente: 99% de EtOH). Rendimiento: 4,91 g del compuesto **4** como un sólido blanco.

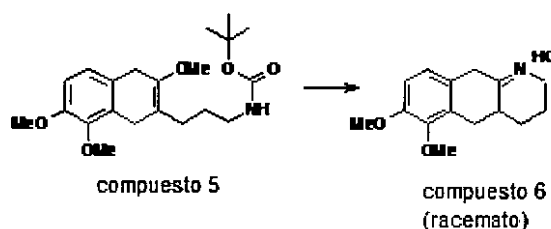
Éster *t*-butílico del ácido [3-(3,7,8-trimetoxi-1,4-dihidro-naftalen-2-ilo)-propil]-carbámico (compuesto **5**).



Se disuelve el compuesto **4** (5,0g) en 99% de EtOH (150 mL) y la mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agrega el metal de sodio (5g) en cantidades pequeñas durante 3h. La mezcla se somete a reflujo por un periodo adicional de 2h, antes de agitarlo a ta durante 2 días. Luego se calienta a reflujo nuevamente, y se agrega más metal de sodio (3,68 g) y la mezcla se somete a reflujo durante la noche. Luego del enfriamiento en un baño de hielo/agua, la reacción se neutraliza por la adición de cloruro de amonio sólido (20 g) y agua (25 mL). La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se divide en partes

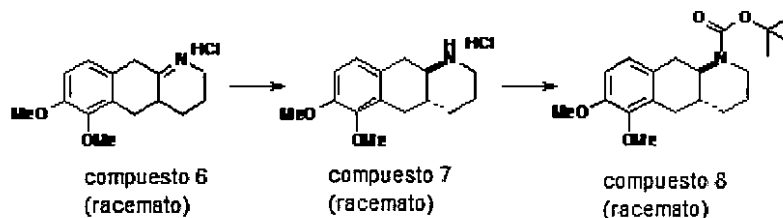
entre éter de dietilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se neutraliza con 37% de HCl y se extrae con éter de dietilo (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (50 mL), se secan (MgSO_4) y se concentran al vacío para proporcionar un aceite. Este material se disuelve en THF (50 mL) y se trata con Boc_2O (2,34 g) y Et_3N (1,78 mL) a ta. Luego de seis días los volátiles se eliminan al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano). Esto proporciona un compuesto **5** impuro (1,52 g).

Clorhidrato de 6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[g]quinolina racémico (compuesto 6).



Se disuelve el compuesto **5** (1,52 g de la etapa anterior) en MeOH (20 mL). Se agrega 37% de HCl (3,5 mL), y la mezcla se somete a reflujo durante 4h. Los volátiles se eliminan al vacío, usando tolueno para eliminar en forma azeotrópica el agua. Esto proporciona el compuesto impuro **6** (0,89 g) como un aceite amarillo.

Éster *t*-butilico del ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolina-1-carboxílico racémico (compuesto 8).

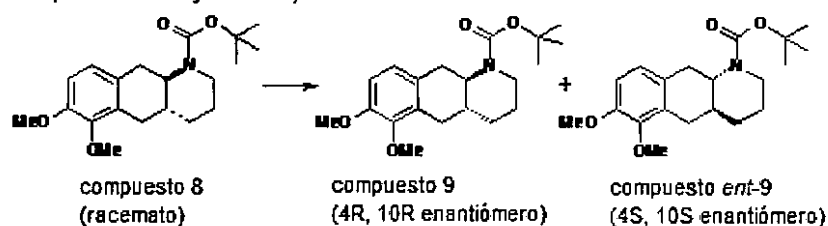


Se disuelve el compuesto **6** (0,89 g) en MeOH (10 mL) y se agrega NaCNBH_3 (0,19 g). La reacción se agita durante la noche a ta. La mezcla cruda se enfría en un baño de hielo/agua, antes se neutraliza con HCl 2 M en Et_2O (1 mL). La mezcla se

36

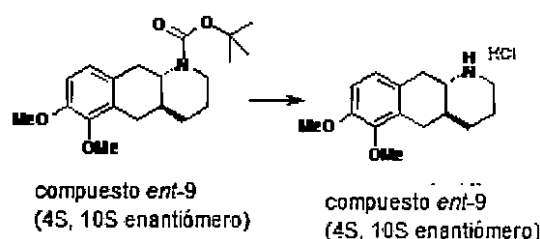
divide en partes entre Et₂O (50 mL), agua (50 mL), y 2 M NaOH (10 mL). La capa acuosa se extrae con éter de dietilo (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran al vacío para proporcionar la amina libre impura (compuesto 7). Este material se disuelve en THF (25 mL) y se trata con Boc₂O (0,68 g) y Et₃N (0,86 mL) a ta durante 1h. La mezcla cruda se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar 1,18g del compuesto 8 racémico ligeramente impuro.

Separación SFC de los enantiómeros de éster *t*-butilico del ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-carboxílico racémico (compuestos 9 y *ent*-9).



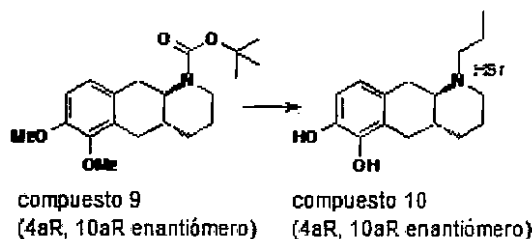
Se resuelve el compuesto 8 (19,7 g) en sus enantiómeros utilizando SFC quiral en un instrumento multigramma II Berger SFC equipado con una columna Chiralcel OD 21,2 x 250 mm. Sistema de disolvente: CO₂/EtOH (85:15), Método: gradiente constate con una tasa de flujo de 50 mL/min. La recolección de fracción se realiza mediante detección de UV 230 nm. Enantiómero eluyente rápido (4aR, 10aR enantiómero; compuesto 9): 9,0 g de un sólido blanco. Enantiómero eluyente lento (4aS, 10aS enantiómero; compuesto *ent*-9): 8,1 g de un sólido blanco.

Clorhidrato de (4aS,10aS)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (compuesto *ent*-9').



Se disuelve el compuesto *ent*-9 (0,52g) en MeOH (15 mL) y se trata con HCl 5 M en Et₂O (7,5 mL) a ta durante 2h. La mezcla se concentra al vacío y el sólido se seca al vacío para proporcionar el compuesto *ent*-9' como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 1,31 min.

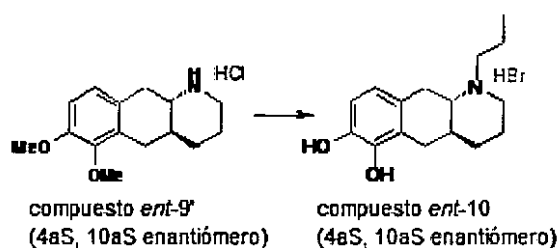
Bromohidrato de (4aR,10aR)-1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (compuesto 10).



Se disuelve el compuesto 9 (0,5 g) en 99% de EtOH (5 mL) y se trata con HCl 2M en Et₂O (4 mL) durante la noche a ta. La mezcla cruda se concentra al vacío, y el residuo se divide en partes entre EtOAc y 10% de NaOH acuoso (5 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en 99% de EtOH (5 mL) y se trata con aldehído propiónico (0,52 mL), NaCNBH₃ (0,45 g), y AcOH (3 gotas) durante la noche a ta. La mezcla cruda se divide en partes entre NaHCO₃ acuoso sat. (12,5 mL), agua (12,5 mL), y EtOAc (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc). El intermedio obtenido se trata con 48% de HBr (3 mL) a 150 °C durante 1h bajo condiciones de microondas, antes la mezcla cruda se almacena a 4 °C durante la

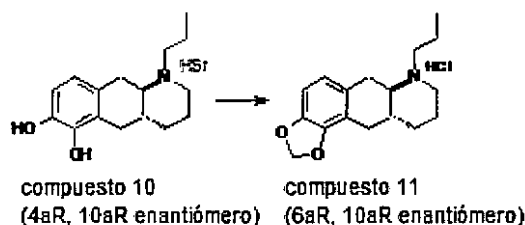
noche. El material precipitado se aísla mediante filtración y se seca al vacío. Rendimiento del compuesto **10**: 103 mg como un sólido. LC/MS (método 25): RT 0,77 min.

Bromohidrato de (4aS,10aS)-1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (compuesto *ent*-10).



Se sigue el procedimiento descrito para el compuesto **10** a partir del compuesto *ent*-9' (0,5 g; la sal de HCl se libera mediante el dividir en partes entre EtOAc y NaOH acuoso al 10% antes de la etapa de aminación reductora). Rendimiento del compuesto *ent*-10: 70 mg como un sólido. LC/MS (método 25): RT 0,70 min. Una muestra pequeña del compuesto *ent*-10 se disuelve en MeOH y se deja cristalizar lentamente a ta durante 2 meses. Los cristales blancos formados se recolectan y se sometieron a análisis de rayos X (cf. Figura 1). La configuración absoluta del compuesto *ent*-10 se determina por cristalografía de rayos X y se deja para determinación inequívoca de la estereoquímica de los compuestos **9** y **10** y, por lo tanto, sus derivados.

Clorhidrato de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza-ciclopenta[a]antraceno (compuesto 11).



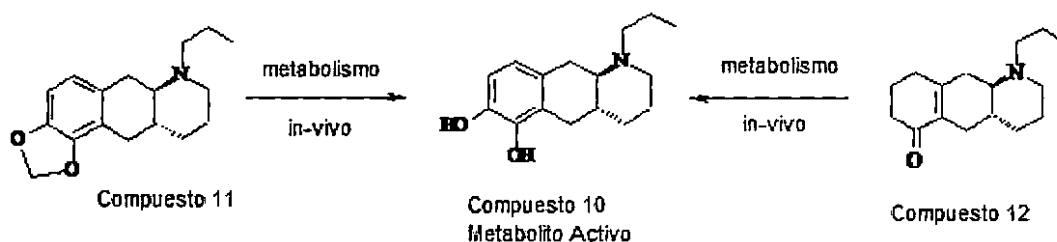
Se calienta el compuesto **10** (7,80 g), Cs_2CO_3 (18,6 g), CH_2BrCl (2,2 mL), y DMF (180 mL) hasta 100 °C durante 1h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción cruda se agrega a un embudo separador y se diluye con hielo/ agua (300 mL). La mezcla resultante se extrae con Et_2O (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (200 mL), se secan (MgSO_4) y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/MeOH) para proporcionar un sólido rojo pálido, que se disuelve en MeOH (25 mL) y se precipita como la sal de clorhidrato mediante la adición de HCl 2 M en Et_2O (20 mL) y Et_2O (100 mL). El producto precipitado se aísla mediante filtración y se seca al vacío. Rendimiento del compuesto **11**: 5,1 g. LC/MS (método 111): RT 0,70 min. ELSD 100%. UV 97,0%. MH^+ : 274,0.

(4aR,10aR)-*n*-1-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona (Compuesto 12)

Se puede preparar la síntesis del Compuesto **12** como se describe en la Patente EP N.º 1274411, los contenidos de la cual se incorporan aquí a modo de referencia. El compuesto **12** se denomina como (-)-GMC6650 en la patente anteriormente identificada.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: Los compuestos 11 y 12 se convierten en metabolito activo que contiene catecol del compuesto 10 luego de la administración in vivo.



Se encuentra que el metabolito activo (es decir, el Compuesto **10**) funciona como un agonista potente en los receptores D1 y D2 in vitro. Como se explica en mayor detalle a continuación, los datos generados a partir de experimentos in vivo indican que este metabolito activo posee un perfil superior contra otros agonistas de dopamina y está en par con la eficacia vista con el tratamiento L-DOPA/apomorfina.

Ejemplo 2: Prueba farmacológica del Compuesto 10

Ensayo de D₁ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la formación de cAMP mediada por receptor D₁ en células CHO que expresan de manera estable el receptor D₁ recombinante humano se mide como sigue. Las células se siembran en placas de 96 pozos a una concentración de 11000 células/ pozo 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez en regulador G precalentado (1 mM MgCl₂, 0,9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX (3-*i*-butil-1-metilxantina) en PBS (solución salina regulada con fosfato)) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 30 nM A68930 y el compuesto de prueba se diluye en regulador G (antagonismo) o el compuesto de prueba se diluye en regulador G (agonismo).

Las células se incuban durante 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L de regulador S (0,1 M HCl y 0,1 mM CaCl₂) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agrega 68 micro-L de regulador N (0,15 M NaOH y 60 mM NaOAc) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contiene 40 micro-L 60 mM acetato de sodio pH 6,2 y 100 micro-L mezcla IC (50 mM Acetato de sodio pH 6,2, 0,1 % de azida de sodio, 12 mM CaCl₂, 1% de BSA (albúmina de suero bovina) y se agregan 0,15 micro-Ci/mL ¹²⁵I-cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se demuestra que el Compuesto **10** actúa como un agonista de D₁ en este ensayo.

Ensayo D₂ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la inhibición mediada por receptor D₂ de la formación de cAMP en células CHO transfectadas con receptor D₂ humano se mide de la siguiente manera. Las células se cultivan en placas de 96 pozos a una concentración de 8000 células /pozos 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez con regulador G precalentado (1 mM MgCl₂, 0,9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX en PBS) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-l de una mezcla de 1 micro-M quinpirol, 10 microM forskolin y el compuesto de prueba en regulador G (antagonismo) o 10 micro-M forskolin y compuesto de prueba en regulador G (agonismo).

Las células se incuban 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-l regulador S (0,1 M HCl y 0,1 mM CaCl₂) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agregan 68 micro-L regulador N (0,15 M NaOH y 60 mM Acetato de sodio) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contienen 40 micro-L 60 mM NaOAc pH 6,2 y se agregan 100 micro-L mezcla IC (50 mM NaOAc pH 6,2, 0,1 % Azida de sodio, 12 mM CaCl₂, 1% de BSA y 0,15 micro-Ci/ml ¹²⁵I-cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se demuestra que el Compuesto **10** actúa como un agonista de D₂ en este ensayo.

Ensayo D₅

Estimulación dependiente de concentración de la liberación de Ca²⁺ intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas con hD₅. Las células se cargan con fluoro-4, un colorante de indicador de calcio, durante 1h. La respuesta de calcio (cambio de fluorescencia) se monitorea mediante FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrico) durante 2,5 min. Las respuestas pico (EC₅₀) se promedian de

pozos duplicados para cada punto de datos y se grafican con concentraciones de fármaco (cf. Figura 2 para dopamina). Se demuestra que el Compuesto **10** actúa como un agonista de D₅ en este ensayo.

Modelo de rata con 6-OHDA

Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en los receptores D1, los receptores D2, o ambos. La reacción de rotación en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales puede utilizarse para evaluar la capacidad de los compuestos para estimular los tipos de receptores e inducir la rotación (Ungerstedt y Arbuthnott, *Brain Res.*, 1970, 24, 485; Setler, *et al. Eur. J. Pharmacol.*, 1978, 50(4), 419; y Ungerstedt, *et al. "Advances in Dopamine Research"* (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, 1982, Oxford, p. 219). La 6-OHDA (6-hidroxidopamina) es una neurotoxina utilizada por los neurobiólogos para matar de manera selectiva neuronas dopaminérgicas en el sitio de inyección en el cerebro en animales experimentales. En el modelo 6-OHDA, las células de dopamina nigroestriatal se destruyen en un lado del cerebro (unilateral) mediante la inyección de 6-OHDA en el haz prosencefálico medio, ubicado en el frente de la sustancia negra. Esta inyección unilateral combinada con la estimulación por agonistas de dopamina, como apomorfina inducirá el comportamiento de rotación, ya que solo se estimula un solo lado del cerebro. Los experimentos consisten en determinar una dosis efectiva mínima (MED) para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado la MED, se lleva a cabo un segundo experimento para determinar la MED del compuesto para superar el bloque de Nemonaprida (MED_{Nemonaprida}). La nemonaprida es un antagonista de D2 que bloquea al receptor D2, por lo tanto, cualesquier rotaciones observadas serían dependientes de la actividad en el receptor D1. Finalmente, una vez que se conoce la MED_{Nemonaprida}, se lleva a cabo un tercer experimento usando la dosis MED_{Nemonaprida} y observando el

efecto del antagonista de D1, SCH 23390 solo, el antagonista de D2, Nemonaprida solo y finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonaprida. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto en ambos receptores, ya que cualquier antagonista solo puede inhibir solo parcialmente la reacción de rotación inducida por el compuesto de prueba mientras que el tratamiento de combinación bloquea completamente todas las rotaciones en las ratas [Arnt y Hyttel, *Psychopharmacology*, 1985, 85(3), 346; y Sonsalla *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1988, 247(1), 180]. Este modelo se valida utilizando apomorfina como el compuesto de prueba del principio para agonistas de D1/D2 mezclados.

En este modelo, el Compuesto **10** posee perfiles del tipo 'apomorfina' con una relación de D1/D2 de aproximadamente 2–4 en comparación con la relación de aproximadamente 3 para apomorfina. Más aún, la duración de acción observada es ca. 18h para el compuesto que es significativamente mayor que la observada con L-DOPA / apomorfina. No se puede observar un componente D1 para los agonistas D2 como se ejemplifica por pramipexol y rotigotina.

Modelo de superioridad

La apomorfina y L-DOPA son capaces de revertir los déficits de motilidad en un modelo de ratón de agotamiento de dopamina severo. Tanto la apomorfina como la L-DOPA estimulan los receptores de dopamina D1 y D2. El pramipexol, un agonista en receptores de tipo D2 no es efectivo en este modelo.

Los experimentos se llevan a cabo como sigue: los ratones se tratan previamente con MPTP (2x15mg/kg subcutáneamente) y aquellos que tienen lesiones estables se utilizan y los ratones tratados con vehículo sirven como controles normales. La MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es una neurotoxina que causa síntomas permanentes de enfermedad de Parkinson mediante la muerte de ciertas neuronas en la sustancia negra del cerebro. Esta se utiliza para estudiar la

enfermedad en monos y ratones. En el día del experimento, los ratones se tratan con AMPT (250mg/kg subcutáneamente) y luego se devuelven a sus jaulas durante 1,5 horas después de lo cual se colocan en jaulas individuales en la unidad de motilidad. El AMPT (alfa-metil-p-tirosina) es un fármaco que reduce temporalmente la actividad de catecolamina del cerebro (en este caso especialmente niveles de dopamina). Tres horas después de la inyección de AMPT, se intenta el rescate de déficits locomotores con el Compuesto **10** y la actividad se registra durante 1,5 hora adicional. Los primeros 30 min de los datos recolectados luego de que el tratamiento de rescate fue 'contaminado' debido al estrés de los animales con el manejo y la inyección como se comprueba por los mayores niveles en los controles de vehículo, por lo tanto, los datos se analizan usando la última hora de los datos registrados. Se evalúan varios compuestos dopaminérgicos por su capacidad para revertir los déficits de motilidad producidos en este modelo. Tanto la L-DOPA/Benserazida, como la apomorfina restauraron la locomoción en los ratones en una forma dependiente de dosis. La benserazida es un inhibidor de descarboxilasa de DOPA que no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica; se usa para prevenir el metabolismo de L-DOPA a dopamina fuera del cerebro. Por el contrario, los agonistas de D2, pramipexol y bromocriptina no restauraron la locomoción en los ratones.

Este modelo se utiliza para evaluar si el Compuesto **10** exhibe o no la misma superioridad como la L-DOPA y la apomorfina respecto de los agonistas de D2. Un experimento de reacción de dosis para el Compuesto **10** se lleva a cabo y hay una tendencia dependiente de dosis para revertir los déficits de hipomovilidad inducidos por el agotamiento severo de dopamina endógena. Se lleva a cabo un experimento final que compara directamente los efectos de la apomorfina, pramipexol y Compuesto **10** en este modelo y confirma que el Compuesto **10** puede restaurar la locomoción en ratones tratados con MPTP y es superior al pramipexol.

Inducción de modelo de discinesia con ratas de 6-OHDA sin tratamiento previo

Se utilizan veinte ratas Sprague Dawley macho con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar la inducción de discinesia por el compuesto **10** (administrado subcutáneamente; n=7; grupo 1) en comparación con L-DOPA/benserazida (6mg/kg / 15mg/kg subcutáneamente; n=7; grupo 2) y apomorfina (1mg/kg subcutáneamente; n=6; grupo 3). La benserazida es un inhibidor de descarboxilasa de DOPA que no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica; se usa para prevenir el metabolismo de L-DOPA a dopamina fuera del cerebro. Tres semanas después de la cirugía de 6-OHDA, los animales se evalúan para su reacción de rotación inducida por 2,5mg/kg de anfetamina, que induce la contorsión homolateral (la anfetamina aumenta el nivel de dopamina en el cerebro a través de las neuronas intactas en el lado no lesionado lo que causa que los animales roten en la dirección opuesta en comparación con su respuesta para dirigir agonistas, como L-DOPA y apomorfina que actúan predominantemente en el lado lesionado del cerebro). Todos los animales incluidos en este estudio cumplen los criterios de más de 350 rotaciones en 60 min. Las ratas luego se ubican de manera aleatoria en los tres grupos de tratamiento lo que equilibra los grupos para la reacción de rotación de los animales por la anfetamina.

Durante los experimentos de discinesia actuales, las ratas reciben una vez por día inyecciones una vez por día inyecciones de los compuestos de prueba subcutáneamente y se observan durante 3h luego de la inyección. Cada animal se observa durante 1 minuto cada 20 min durante un período de 3h para la presencia de discinesias usando la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) como se describió previamente (Lundblad, *et al.*, *Eur. J Neurosci.*, 15, 120, (2002)). Las ratas reciben fármaco durante 14 días consecutivos y se puntúan en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 y 12. Las mediciones repetidas de dos formas ANOVA muestran que hubo un efecto del tratamiento significativo, el efecto de tiempo y tratamiento por interacción de tiempo ($p < 0,001$, en todos los casos). Las comparaciones post hoc utilizando el

método Holm–Sidak indican que los animales tratados con el compuesto **10** tuvieron discinesia significativamente menor (puntuaciones de aproximadamente 30) en comparación con los animales tratados con L-DOPA o apomorfina (puntuaciones de aproximadamente 70). No hubo diferencias entre los grupos tratados con L-DOPA y apomorfina. Con posterioridad a este experimento se proporciona a todas las ratas inyecciones subcutáneas del compuesto **10** desde el día 15–19 con el fin de determinar como el Ejemplo I influencia en la gravedad de discinesia observada en los grupos de apomorfina y L-DOPA. La puntuación de discinesia se realiza el día 19 del experimento (que corresponde a 5 días en el compuesto **10**). Los datos mostraron una reversión parcial de las discinesias inducidas por L-DOPA y apomorfina a aproximadamente el nivel de discinesias inducidas por el compuesto **10** (que no causa un aumento en discinesia en el grupo 1 en comparación con el puntaje de aproximadamente 30 observado luego de 12 días de tratamiento).

Modelo de Rata de Discinesia

Un estudio de discinesia separado conduce a la reversión de discinesias inducidas por L-DOPA con pramipexol o compuesto **10**. Brevemente, 18 animales se tratan con L-DOPA/Benserazida (6/15mg/kg subcutáneamente) durante 7 días. Los animales se observan en los Días 1, 3 y 5 y se registra I AIMS. Los puntajes del día 5 se utilizan luego para separar animales en tres grupos de 6 animales cada uno. El grupo 1 continúa con el tratamiento de L-DOPA diario. El grupo 2 se trata con el compuesto **10** (administrado subcutáneamente). El grupo 3 se trata con pramipexol (0,16 mg/kg subcutáneamente). El tratamiento continua diariamente durante 10 días y la cantidad de discinesia se puntua en los días 1, 5, 9 y 10. El análisis de medición repetido de dos formas de variación indica que los animales tratados con el compuesto **10** tenían significativamente menos discinesias que el grupo pramipexol y el grupo L-DOPA/Benserazida. El grupo pramipexol tuvo significativamente menos discinesias

4A

que el grupo L-DOPA/Benserazida. Por lo tanto, el compuesto **10** tiene un perfil superior respecto del pramipexol en términos de reversión de discinesias inducidas por L-DOPA.

Efectos anti-parkinsonianos en monos tití comunes tratados con MPTP

Los experimentos se llevan a cabo usando 6 monos tití tratados con MPTP (2,0 mg/kg diariamente por hasta 5 días consecutivos disueltos en solución salina al 0,9% estéril). Todos los animales habían sido previamente tratados con L-DOPA (12,5mg/kg p.o., más carbidopa 12,5mg/kg p.o.) administrado diariamente durante hasta 30 días con el fin de inducir la discinesia. Con anterioridad al estudio todos los sujetos exhibieron déficits motores estables que incluye una marcada reducción de la actividad locomotora basal, pobre coordinación del movimiento, postura anormal y/o rígida, . Se administra domperidona 60 min antes de cualquiera de los compuestos de prueba. La domperidona es un fármaco antidopaminérgico que suprime las náuseas y el vómito. La actividad locomotora se evalúa usando jaulas de prueba que están comprendidas de 8 interruptores fotoeléctricos que comprenden 8 haces infrarrojos que están ubicados estratégicamente en la jaula y la interrupción de un haz se registra como un conteo. El número total de conteos de haces por segmento de tiempo luego se grafica como el curso del tiempo o se muestra como un área bajo la curva (AUC) para la actividad total. La evaluación de la discapacidad motora se realiza por un observador entrenado ciego al tratamiento.

La L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.) aumenta la actividad locomotora y revierte la discapacidad motora como se describió anteriormente (Smith, et al. *Mov. Disord.* 2002, 17(5), 887). La dosis elegida para este desafío es la máxima de la curva de efecto de dosis para este fármaco. El Compuesto **10** (dosificado subcutáneamente) produce aumentos relacionados con la dosis en la actividad locomotora y reversión de la discapacidad motora que tiende a producir una respuesta mayor para L-DOPA

(12,5mg/kg, p.o.). Ambos compuestos de prueba produjeron una reversión prolongada de la discapacidad motora en comparación con L-DOPA y fueron eficaces como L-DOPA. El Compuesto **10** produce una reversión prolongada de discapacidad motora en comparación con L-DOPA y es tan eficaz como L-DOPA.

Ejemplo 3: Prueba Farmacológica del Compuesto 11

Ensayo de D₁ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la formación de cAMP mediada por receptor D1 en células CHO que expresan de manera estable el receptor D1 recombinante humano se mide como sigue. Las células se siembran en placas de 96 pozos a una concentración de 11000 células/ pozo 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez en regulador G precalentado (1 mM MgCl₂, 0,9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX (3-*i*-butil-1-metilxantina) en PBS (solución salina regulada con fosfato)) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 30 nM A68930 y el compuesto de prueba se diluye en regulador G (antagonismo) o el compuesto de prueba se diluye en regulador G (agonismo).

Las células se incuban durante 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L regulador S (0,1 M HCl y 0,1 mM CaCl₂) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agrega 68 micro-L regulador N (0,15 M NaOH y 60 mM NaOAc) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contienen 40 micro-L 60 mM acetato de sodio pH 6,2 y 100 micro-L mezcla IC (50 mM Acetato de sodio pH 6,2, 0,1 % de azida de sodio, 12 mM CaCl₂, 1% de BSA (albúmina de suero bovina) y se agregan 0,15 micro-Ci/mL ¹²⁵I-cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se demuestra que el metabolito activo o Compuesto **10** es un agonista de D₁ en este ensayo.

Ensayo D₂ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la inhibición mediada por receptor D_2 de la formación de cAMP en células CHO transfectadas con receptor D_2 humano se mide como sigue. Las células se cultivan en placas de 96 pozos a una concentración de 8000 células /pozos 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez con regulador G precalentado (1 mM $MgCl_2$, 0,9 mM $CaCl_2$, 1 mM IBMX en PBS) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 1 micro-M quinpirol, 10 microM forskolin y el compuesto de prueba en regulador G (antagonismo) o 10 micro-M forskolin y compuesto de prueba en regulador G (agonismo).

Las células se incuban 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L regulador S (HCl 0,1 M y 0,1 mM $CaCl_2$) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agregan 68 micro-L regulador N (NaOH 0,15 M y 60 mM Acetato de sodio) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contienen 40 micro-L 60 mM NaOAc pH 6,2 y se agregan 100 micro-L mezcla IC (50 mM NaOAc pH 6,2, 0,1 % Azida de sodio, 12 mM $CaCl_2$, 1% de BSA y 0,15 micro-Ci/ml ^{125}I -cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se encuentra que el metabolito activo o el Compuesto **10** es un agonista D_2 era un ensayo.

Ensayo D_5

La estimulación dependiente de concentración de la liberación de Ca^{2+} intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas con hD_5 . Las células se cargan con fluoro-4, un colorante de indicador de calcio, durante 1h. La respuesta de calcio (cambio de fluorescencia) se monitorea mediante FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrico) durante 2,5 min. Las respuestas pico (EC_{50}) se promedian a partir de placas duplicadas para cada punto de datos y se grafican con

concentraciones de fármaco. Se encuentra que el metabolito activo o Compuesto 10 es un agonista de D₅ en este ensayo.

Modelo de rata con 6-OHDA

Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en receptores D1, los receptores D2, o ambos. Se puede utilizar la reacción de rotación en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar la capacidad de los compuestos para estimular los tipos de receptores e inducir la rotación (Ungerstedt y Arbuthnott, *Brain Res.*, 24, 485, (1970); Setler, *et al. Eur. J. Pharmacol.*, 50(4), 419 (1978); y Ungerstedt, *et al. "Advances in Dopamine Research"* (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, 1982, Oxford, p. 219). La 6-OHDA (6-hidroxidopamina) es una neurotoxina utilizada por los neurobiólogos para matar de manera selectiva neuronas dopaminérgicas en el sitio de inyección en el cerebro en animales experimentales. En el modelo 6-OHDA, las células de dopamina nigroestriatal se destruyen en un lado del cerebro (unilateral) mediante la inyección de 6-OHDA en el haz prosencefálico medio, ubicado en el frente de la sustancia negra. Esta inyección unilateral combinada con la estimulación por agonistas de dopamina, tal como apomorfina inducirá el comportamiento de rotación, ya que solo se estimula un solo lado del cerebro. Los experimentos consisten en determinar una dosis efectiva mínima (MED) para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado la MED, se lleva a cabo un segundo experimento para determinar la MED del compuesto para superar el bloque de Nemonaprida (MED_{Nemonaprida}). La nemonaprida es un antagonista de D2 que bloquea al receptor D2, por lo tanto, cualquier rotación observada sería dependiente de la actividad en el receptor D1. Finalmente, una vez que se conoce la MED_{Nemonaprida}, se lleva a cabo un tercer experimento usando la dosis MED_{Nemonaprida} y observando el efecto del antagonista de D1, SCH 23390 solo, el antagonista de D2, Nemonaprida solo y finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonaprida. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto en ambos receptores, ya

que cualquier antagonista solo puede inhibir solo parcialmente la reacción de rotación inducida por el compuesto de prueba mientras que el tratamiento de combinación bloquea completamente todas las rotaciones en las ratas (Arnt y Hyttel, *Psychopharmacology*, 1985, 85(3), 346; y Sonsalla *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 247(1), 180, (1988)). Este modelo se valida utilizando apomorfina como el compuesto de prueba del principio para agonistas de D1/D2 mezclados.

En este modelo, el metabolito activo o Compuesto 10 y Compuesto 11 poseen perfiles similares a 'apomorfina' con una relación de D1/D2 de aproximadamente 2 en comparación con la relación de aproximadamente 3 para apomorfina. Más aún, la duración de acción observada es ca. 18h para el compuesto que es significativamente mayor que la observada con L-DOPA / apomorfina. No se pudo observar un componente D1 para agonistas D2 como se ejemplifica por pramipexol y rotigotina.

Modelo de superioridad

La apomorfina y L-DOPA son capaces de revertir los déficits de motilidad en un modelo de ratón de agotamiento de dopamina severo. Tanto la apomorfina como la L-DOPA estimulan los receptores de dopamina D1 y D2. El pramipexol, un agonista en receptores de tipo D2 no es efectivo en este modelo.

Los experimentos se llevan a cabo como sigue: los ratones se tratan previamente con MPTP (2x15mg/kg subcutáneamente) y aquellos que tienen lesiones estables se utilizan y los ratones tratados con vehículo sirven como controles normales. La MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es una neurotoxina que causa síntomas permanentes de enfermedad de Parkinson mediante la muerte de ciertas neuronas en la sustancia negra del cerebro. Se utiliza para estudiar la enfermedad en monos y ratones. En el día del experimento, los ratones se tratan con AMPT (250mg/kg subcutáneamente) y luego se devuelven a sus jaulas durante 1,5 horas después de lo cual se colocan en jaulas individuales en la unidad de motilidad. El

Sh

AMPT (alfa-metil-p-tirosina) es un fármaco que reduce temporalmente la actividad de catecolamina del cerebro (en este caso especialmente niveles de dopamina). Tres horas después de la inyección de AMPT, se intenta el rescate de déficits locomotores con el metabolito activo o compuesto **10** y la actividad se registra durante 1,5 hora adicional. Los primeros 30 min de los datos recolectados después de que el tratamiento de rescate fue 'contaminado' debido al estrés de los animales con el manejo y la inyección como se comprueba por los mayores niveles en los controles de vehículo, por lo tanto, los datos se analizan usando la última hora de los datos registrados. Se evalúan varios compuestos dopaminérgicos para su capacidad de revertir los déficits de motilidad producidos en este modelo. Tanto la L-DOPA/Benserazida, como la apomorfina restauraron la locomoción en los ratones en una forma dependiente de dosis. La benserazida es un inhibidor de descarboxilasa de DOPA que no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica; se usa para prevenir el metabolismo de L-DOPA a dopamina fuera del cerebro. Por el contrario, los agonistas de D2, pramipexol y bromocriptina no restauraron la locomoción en los ratones.

Este modelo se utiliza para evaluar si el metabolito activo o compuesto **10** exhibe o no la misma superioridad como la L-DOPA y la apomorfina respecto de los agonistas de D2. Un experimento de reacción de dosis se lleva a cabo y hubo una tendencia dependiente de dosis para revertir los déficits de hipomovilidad inducidos por la reducción severa de dopamina endógena. Se lleva a cabo un experimento final que compara directamente los efectos de apomorfina, pramipexol y compuesto **10**. Se confirma que el compuesto **10** es capaz de restaurar la locomoción en ratones tratados con MPTP y que es superior a pramipexol.

Modelo de Rata de Discinesia

Un modelo de discinesia en ratas reportado en la bibliografía (Lundblad, *et al.*, *Eur. J Neurosci.*, 2002, 15, 120) se utiliza para examinar los efectos del metabolito



activo vs. L-DOPA/benserazida con respecto a discinesias que se evalúan como movimientos involuntarios anormales (AIM) en ratas 'parkinsonianas'.

Diseño de Estudio

A lo largo del estudio los animales reciben L-DOPA/benserazida (6 mg/kg y 15 mg/kg subcutánea) o el metabolito activo (Compuesto 10) (Grupo B) una vez al día a $t = -20$ min. 0 – 180 min. Los se animales se puntúan para las discinesias. Días 1 – 14: todos los animales se dosifican con L-DOPA/benserazida (grupo A) o el metabolito activo (Compuesto 10) (Grupo B).

En los días 1, 3, 5, 8 y 12, los animales se puntúan de acuerdo con el puntaje AIM mediante el registro de discinesias usando la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) como se describió previamente (Lundblad, *et al.*, *Eur. J Neurosci.*, 2002, 15, 120). Días 15 – 26: los animales del grupo A se tratan con el fármaco de prueba (como el grupo B) en lugar de L-DOPA/benserazida. Día 15, 16, 17, 19, 22, 24 y 26: los animales puntuados de acuerdo con la puntuación AIM.

Reversión de discinesias inducidas por L-DOPA en ratas 6-OHDA

Después de ocho días de tratamiento, los animales del grupo A tuvieron puntuaciones de discinesia de 10–12, que permanecieron constantes hasta el día 12. En comparación, los animales del grupo B tuvieron significativamente menos discinesias (puntajes de 2–4). Para el grupo B, el grado de discinesias no cambia durante el estudio. Luego del cambio de los animales del grupo A de L-dopa/benserazida al fármaco de prueba, su nivel de discinesia disminuye gradualmente al nivel observado para el otro grupo de animales. Por lo tanto, el Compuesto 11 induce significativamente menos discinesia que L-DOPA y pudo reducir las discinesias inducidas por L-DOPA.

Efectos anti-parkinsonianos en monos tití comunes tratados con MPTP

Los experimentos se llevan a cabo usando 6 monos titís tratados con MPTP (2,0mg/kg diariamente por hasta 5 días consecutivos disueltos en solución salina al 0,9% estéril). Se habían tratado previamente todos los animales con L-DOPA (12,5mg/kg p.o., más carbidopa 12,5mg/kg p.o.) administrado diariamente durante hasta 30 días con el fin de inducir la discinesia. Con anterioridad al estudio todos los sujetos exhibieron déficits motores estables que incluyen una marcada reducción de la actividad locomotora basal, pobre coordinación del movimiento, postura anormal y/o rígida, movimientos de control de cabeza y estado de alerta reducidos. Se administra domperidona 60 min antes de cualquiera de los compuestos de prueba. La domperidona es un fármaco antidopaminérgico que suprime las náuseas y el vómito. La actividad locomotora se evalúa usando jaulas de prueba que están comprendidas de 8 interruptores fotoeléctricos que comprenden 8 haces infrarrojos que están ubicados estratégicamente en la jaula y la interrupción de un haz se registra como un conteo. El número total de conteos de haces por segmento de tiempo se grafica luego como el curso de tiempo o se muestra como un área bajo la curva (AUC) para la actividad total. La evaluación de la discapacidad motora se realiza por un observador entrenado ciego para el tratamiento.

La L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.) aumenta la actividad locomotora y revierte la discapacidad motora como se describió anteriormente (Smith, et al. *Mov. Disord.* 2002, 17(5), 887). La dosis elegida para este desafío es la máxima de la curva de dosis y efecto para este fármaco. El compuesto **11** (dosificado p.o.) así como también el compuesto **10** (dosificado subcutáneamente) produce aumentos relacionados con la dosis en la actividad locomotora y reversión de la discapacidad motora que tiende a producir una respuesta mayor para L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.). Ambos de estos compuestos produjeron una reversión prolongada de la discapacidad motora en comparación con L-DOPA y fueron eficaces como L-DOPA.

SS

Ensayo de hepatocito in vitro

Los hepatocitos de ratas macho agrupadas criopreservadas (Sprague Dawley) y hepatocitos humanos agrupados de 10 donantes (machos y hembras) se compraron en In Vitro Technologies Inc., BA, USA. Las células se descongelan a 37 °C en un baño de agua, las células vivas contadas y sembradas en un total de 100 micro-L en medio Eagle modificado de Dulbecco (alta glucosa) con 5 mM regulador Hepes en placas de 96 pozos, cada pozo contiene 250.000 y 500.000 células/mL para hepatocitos de humanos y ratas, respectivamente. Las incubaciones se comienzan después de 15 min de preincubación y se detienen en puntos de tiempo de 0, 5, 15, 30 y 60 min para ratas y a 0, 30, 60, 90 y 120 min para hepatocitos humanos. Las incubaciones se detienen por la adición de un volumen igual de acetonitrilo helado que contiene 1 M HCl al 10%. Luego de la centrifugación, 20 micro-L de los supernatantes se inyectan en una Columna de HPLC Atlantis dC18 3 micro-m, 150 x 2,1 mm i.d. (Waters, MA, USA). La fase móvil tenía la siguiente composición: A: 5% de acetonitrilo, 95% de H₂O, 3,7 ml/l 25% de NH₃ ac., 1,8 mL/L de ácido fórmico. Fase Móvil B: 100% de acetonitrilo y 0,1% de ácido fórmico. La tasa de flujo es de 0,3 ml/min. El gradiente opera desde 0% a 75 % B desde 5 min a 20 min y el eluato se analiza usando un espectrometro de masa Q-TOFmicro (Waters, MA, USA). Se confirma la formación del producto/metabolito por mediciones de masa precisas y comparación con estándar sintetizado lo que proporciona tiempos de retención coincidentes. En este ensayo, se demuestra el metabolismo del Compuesto 11 al Compuesto 10.

Ejemplo 4: Pruebas farmacológicas del Compuesto 12

Ensayo de D₁ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la formación de cAMP mediada por receptor D1 en células CHO que expresan de manera estable el receptor D1 recombinante humano se mide como sigue. Las células se siembran en placas de

96 pozos a una concentración de 11000 células/ pozo 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez en regulador G precalentado (1 mM MgCl₂, 0,9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX (3-*i*-butil-1-metilxantina) en PBS (solución salina regulada con fosfato)) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 30 nM A68930 y el compuesto de prueba se diluye en regulador G (antagonismo) o el compuesto de prueba se diluye en regulador G (agonismo).

Las células se incuban durante 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L regulador S (HCl 0,1 M y 0,1 mM CaCl₂) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agrega 68 micro-L regulador N (NaOH 0,15 M y 60 mM NaOAc) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contienen 40 micro-L 60 mM acetato de sodio pH 6,2 y 100 micro-L mezcla IC (50 mM Acetato de sodio pH 6,2, 0,1 % de azida de sodio, 12 mM CaCl₂, 1% de BSA (albúmina de suero bovina) y se agregan 0,15 micro-Ci/mL ¹²⁵I-cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se encuentra que el metabolito activo (es decir, el compuesto **10**) actúa como un agonista de D₁ en este ensayo.

Ensayo D₂ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la inhibición mediada por receptor D₂ de la formación de cAMP en células CHO transfectadas con receptor D₂ humano se mide como sigue. Las células se cultivan en placas de 96 pozos a una concentración de 8000 células /pozos 3 días antes del experimento. En el día del experimento las células se lavan una vez con regulador G precalentado (1 mM MgCl₂, 0,9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX en PBS) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 1 micro-M quinpirol, 10 microM forskolin y el compuesto de prueba

57

en regulador G (antagonismo) o 10 micro-M forskolin y compuesto de prueba en regulador G (agonismo).

Las células se incuban 20 minutos a 37 °C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L regulador S (0,1 M HCl y 0,1 mM CaCl₂) y las placas se colocan a 4 °C durante 1h. Se agregan 68 micro-L regulador N (0,15 M NaOH y 60 mM Acetato de sodio) y las placas se agitan durante 10 minutos. Se transfieren 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contienen 40 micro-L 60 mM NaOAc pH 6,2 y se agregan 100 micro-L mezcla IC (50 mM NaOAc pH 6,2, 0,1 % Azida de sodio, 12 mM CaCl₂, 1% de BSA y 0,15 micro-Ci/ml ¹²⁵I-cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4 °C las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador Wallac TriLux. Se encuentra que el metabolito activo (es decir, el Compuesto 10) era un agonista de D₂ en este ensayo.

Ensayo D₅

La estimulación dependiente de concentración de la liberación de Ca²⁺ intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas con hD₅. Las células se cargan con fluoro-4, un colorante de indicador de calcio, durante 1h. La respuesta de calcio (cambio de fluorescencia) se monitorea mediante FLIPR (lector de placa de imagen fluorométrico) durante 2,5 min. Las respuestas pico (EC₅₀) se promedian a partir de de placas duplicadas para cada punto de datos y se grafican con concentraciones de fármaco. Se encuentra que el metabolito activo (es decir, Compuesto 10) era un agonista de D₅ en este ensayo.

Modelo de rata con 6-OHDA

Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en receptores D1, los receptores D2, o ambos. Se puede utilizar la reacción de rotación en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar la capacidad de los compuestos para estimular

los tipos de receptores e inducir la rotación (Ungerstedt y Arbuthnott, *Brain Res.*, 24, 485, (1970); Setler, *et al. Eur. J. Pharmacol.*, 50(4), 419 (1978); y Ungerstedt, *et al. "Advances in Dopamine Research"* (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, 1982, Oxford, p. 219). La 6-OHDA (6-hidroxidopamina) es una neurotoxina utilizada por los neurobiólogos para matar de manera selectiva neuronas dopaminérgicas en el sitio de inyección en el cerebro en animales experimentales. En el modelo 6-OHDA, las células de dopamina nigroestriatal se destruyen en un lado del cerebro (unilateral) mediante la inyección de 6-OHDA en el haz prosencefálico medio, ubicado en el frente de la sustancia negra. Esta inyección unilateral combinada con la estimulación por agonistas de dopamina, tal como apomorfina inducirá el comportamiento de rotación, ya que solo se estimula un solo lado del cerebro. Los experimentos consisten en determinar una dosis efectiva mínima (MED) para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado la MED, se lleva a cabo un segundo experimento para determinar la MED del compuesto para superar el bloque de Nemonaprida ($MED_{Nemonaprida}$). La nemonaprida es un antagonista de D2 que bloquea al receptor D2, por lo tanto, cualesquier rotaciones observadas serían dependiente de la actividad en el receptor D1. Finalmente, una vez que se conoce la $MED_{Nemonaprida}$, se lleva a cabo un tercer experimento usando la dosis $MED_{Nemonaprida}$ y observando el efecto del antagonista de D1, SCH 23390 solo, el antagonista de D2, Nemonaprida solo y finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonaprida. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto en ambos receptores, ya que cualquier antagonista solo puede inhibir solo parcialmente la reacción de rotación inducida por el compuesto de prueba mientras que el tratamiento de combinación bloquea completamente todas las rotaciones en las ratas (Arnt y Hyttel, *Psychopharmacology*, 1985, 85(3), 346; y Sonsalla *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1988, 247(1), 180). Este modelo se valida utilizando apomorfina como el compuesto de prueba del principio para agonistas de D1/D2 mezclados.

En este modelo, los Compuestos **10** y **12** poseen perfiles similares a 'apomorfina' con una relación de D1/D2 de aproximadamente 2–4 en comparación con la relación de aproximadamente 3 para apomorfina. Más aún, la duración de acción observada es ca. 18h para el compuesto que es significativamente mayor que la observada con L-DOPA / apomorfina. No se pudo observar un componente D1 para agonistas D2 como se ejemplifica por pramipexol y rotigotina.

Modelo de superioridad

La apomorfina y L-DOPA son capaces de revertir los déficits de motilidad en un modelo de ratón de agotamiento de dopamina severo. Tanto la apomorfina como la L-DOPA estimulan los receptores de dopamina D1 y D2. El pramipexol, un agonista en receptores de tipo D2 no es efectivo en este modelo.

Los experimentos se llevan a cabo como sigue: los ratones se tratan previamente con MPTP (2x15mg/kg subcutáneamente) y aquellos que tienen lesiones estables se utilizan y los ratones tratados con vehículo sirven como controles normales. La MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es una neurotoxina que causa síntomas permanentes de enfermedad de Parkinson mediante la muerte de ciertas neuronas en la sustancia negra del cerebro. Se utiliza para estudiar la enfermedad en monos y ratones. En el día del experimento, los ratones se tratan con AMPT (250mg/kg subcutáneamente) y luego se devuelven a sus jaulas durante 1,5 horas después de lo cual se colocan en jaulas individuales en la unidad de motilidad. El AMPT (alfa-metil-p-tirosina) es un fármaco que reduce temporalmente la actividad de catecolamina del cerebro (en este caso especialmente niveles de dopamina). Tres horas después de la inyección de AMPT, se intenta el rescate de déficits locomotores con el Compuesto **10** y la actividad se registra durante 1,5 hora adicional. Los primeros 30 min de los datos recolectados luego de que el tratamiento de rescate fue 'contaminado' debido al estrés de los animales con el manejo y la inyección como se

comprueba por los mayores niveles en los controles de vehículo, por lo tanto, los datos se analizan usando la última hora de los datos registrados. Se evalúan varios compuestos dopaminérgicos para su capacidad de revertir los déficits de motilidad producidos en este modelo. Tanto la L-DOPA/Benserazida, como la apomorfina restauraron la locomoción en los ratones en una forma dependiente de dosis. La benserazida es un inhibidor de descarboxilasa de DOPA que no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica; se usa para prevenir el metabolismo de L-DOPA a dopamina fuera del cerebro. Por el contrario, los agonistas de D2, pramipexol y bromocriptina no restauraron la locomoción en los ratones.

Este modelo se utiliza para evaluar si el Compuesto **10** exhibe o no la misma superioridad como la L-DOPA y la apomorfina respecto de los agonistas de D2. Un experimento de reacción de dosis se lleva a cabo y hay una tendencia dependiente de dosis para revertir los déficits de hipomovilidad inducidos por la reducción severa de dopamina endógena. Se lleva a cabo un experimento final que compara directamente los efectos de apomorfina, pramipexol y Compuesto **10**. Se confirma que el Compuesto **10** es capaz de restaurar la locomoción en ratones tratados con MPTP y que es superior a pramipexol.

Modelo de Rata de Discinesia

Un modelo de discinesia en ratas reportado en la bibliografía (Lundblad, *et al.*, *Eur. J Neurosci.*, 2002, 15, 120) se utiliza para examinar los efectos del Compuesto **12** vs. L-DOPA/benserazida con respecto a discinesias que se evalúan como movimientos involuntarios anormales (AIM) en ratas 'parkinsonianas'.

Diseño de Estudio

A lo largo del estudio los animales reciben L-DOPA/benserazida (6 mg/kg y 15 mg/kg subcutánea) o el Compuesto **12** (Grupo B) una vez al día a $t = -20$ min. 0 – 180

min. Los se animales se puntúan para las discinesias. Días 1 – 14: todos los animales se dosifican con L-DOPA/benserazida (grupo A) o el Compuesto **12** (grupo B).

En los días 1, 3, 5, 8 y 12, los animales se puntúan de acuerdo con el puntaje AIM mediante el registro de discinesias usando la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) como se describió previamente. Días 15 – 26: los animales del grupo A se tratan con el Compuesto **12** (como el grupo B) en lugar de L-DOPA/benserazida. Día 15, 16, 17, 19, 22, 24 y 26: los animales puntuados de acuerdo con la puntuación AIM.

Resultados

Después de ocho días de tratamiento, los animales del grupo A tuvieron puntuaciones de discinesia de 70–80, que permanecieron constates hasta el día 15. En comparación, los animales del grupo B tuvieron significativamente menos discinesias (puntajes de 10–25). Para el grupo B, el grado de discinesias no cambia durante el estudio. Luego del cambio de los animales del grupo A de L-dopa/benserazida al compuesto **12** durante 10 días, su nivel de discinesia disminuyo gradualmente a puntajes de 30-35. Por lo tanto, el compuesto **12** induce significativamente menos discinesia que L-DOPA y pudo reducir las discinesias inducidas por L-DOPA.

Efectos anti-parkinsonianos en monos tití comunes tratados con MPTP

Los experimentos se llevan a cabo usando 6 monos tití tratados con MPTP (2,0mg/kg diariamente por hasta 5 días consecutivos disueltos en solución salina al 0,9% estéril). Se habían tratado previamente todos los animales con L-DOPA (12,5mg/kg p.o., más carbidopa 12,5mg/kg p.o.) administrado diariamente durante hasta 30 días con el fin de inducir la discinesia. Con anterioridad al estudio todos los sujetos exhibieron déficits motores estables incluida una marcada reducción de la actividad locomotora basal, pobre coordinación del movimiento, postura anormal y/o

rígida, movimientos de control de cabeza y estado de alerta reducidos. Se administra domperidona 60 min antes de cualquiera de los compuestos de prueba. La actividad locomotora se evalúa usando jaulas de prueba que están comprendidas de 8 interruptores fotoeléctricos que comprenden 8 haces infrarrojos que están ubicados estratégicamente en la jaula y la interrupción de un haz se registra como un conteo. El número total de conteos de haces por segmento de tiempo se grafica luego como el curso de tiempo o se muestra como un área bajo la curva (AUC) para la actividad total. La evaluación de la discapacidad motora se realiza por un observador entrenado ciego para el tratamiento.

La L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.) aumenta la actividad locomotora y revierte la discapacidad motora como se describió anteriormente (Smith, et al. *Mov. Disord.* 2002, 17(5), 887). La dosis elegida para este desafío es la máxima de la curva de dosis y efecto para este fármaco. El compuesto **12** (dosificado p.o.) así como también el compuesto **10** (dosificado p.o.) produce aumentos relacionados con la dosis en la actividad locomotora y reversión de la discapacidad motora que tiende a producir una respuesta mayor para L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.). Ambos de estos compuestos produjeron una reversión prolongada de la discapacidad motora en comparación con L-DOPA y fueron eficaces como L-DOPA.

REIVINDICACIONES

1. El uso (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.
2. El uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir discinesias.
3. El uso de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.
4. El uso de (6aR,10aR)-7-*n*-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir discinesias.
5. El uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia.

6. El uso de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahidro-1H-benzo[g]quinolin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para revertir discinesias.

7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la discinesia se asocia con un trastorno del movimiento relacionado con los ganglios basales.

8. El uso de la reivindicación 7, en donde la discinesia se asocia con la enfermedad de Parkinson.

9. El uso de la reivindicación 8, en donde la discinesia se asocia con la enfermedad de Parkinson idiopática o el parkinsonismo post-encefáltico.

10. El uso de la reivindicación 9, en donde la discinesia se asocia con la distonía de periodo de inmovilidad en la enfermedad de Parkinson.

11. El uso de la reivindicación 10, en donde la discinesia surge como efecto colateral de un agente terapéutico para tratar la enfermedad de Parkinson.

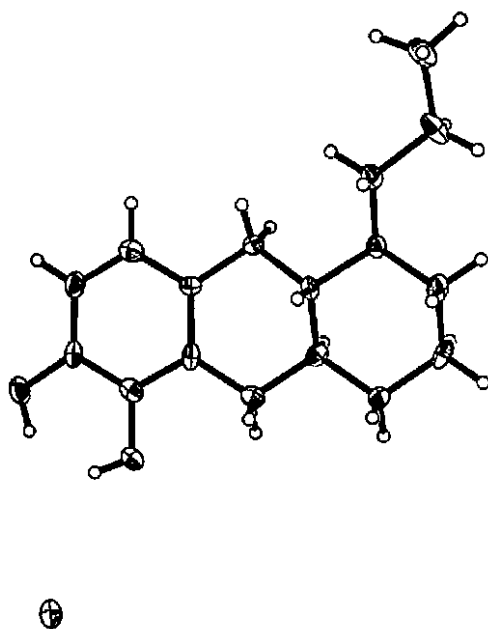
12. El uso de la reivindicación 11, en donde la discinesia se asocia con la terapia de reemplazo de dopamina.

13. El uso de la reivindicación 12, en donde el agente de terapia de reemplazo de dopamina se selecciona del grupo que consta de rotigotina, ropinirol, pramipexol, cabergolina, bromocriptina, lisurida, pergolida, L-DOPA y apomorfina.

14. El uso de la reivindicación 13, en donde la discinesia se establece como resultado de la administración repetida de L-DOPA.

RESUMEN

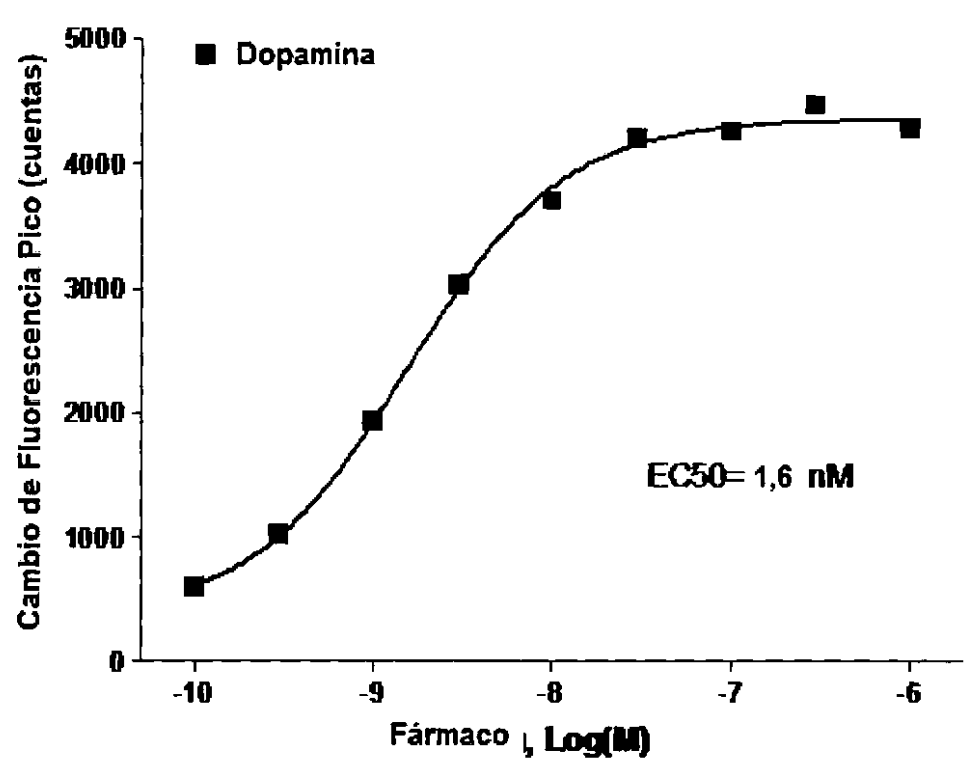
Se describen aquí métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia y métodos para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La presente invención adicionalmente se relaciona con los usos y composiciones farmacéuticas de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos para tratar la misma.

$1/2$ 

Estructura de cristal del *ent*-compuesto **10**. La configuración absoluta se determina mediante la dispersión anómala del átomo de bromo 'pesado'.

Fig. 1

2/2



Curva de dosis y efecto para dopamina.

Fig. 2

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/473 A61K31/4741 A61P25/14 A61P25/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/026934 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; JOERGENSEN MORTEN [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY []) 5 March 2009 (2009-03-05) page 16, line 22 - line 24 page 7, line 31 page 11, line 10 page 17, line 1 - line 2 page 18, line 16 - line 17 claims 9,18,33	1-4
X	WO 01/78713 A1 (AXON BIOCHEMICALS B V [NL]; WIKSTROEM HAAKAN [NL]; DIJKSTRA DURK [NL];) 25 October 2001 (2001-10-25) page 7, line 3 - line 9 page 9, line 32 - line 34 page 15, line 20 - line 35 example 8 -/-	1,5,7-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2010

Date of mailing of the international search report

06/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& EP 1 274 411 A1 (AXON BIOCHEMICALS B V [NL] LUNDBECK & CO AS H [DK]) 15 January 2003 (2003-01-15) cited in the application -----	1-14
	STOCCHI FABRIZIO ET AL: "Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease." NEUROLOGY, vol. 62, no. 1 Supplement 1, 13 January 2004 (2004-01-13), pages S56-S63, XP002576738 ISSN: 0028-3878 cited in the application the whole document -----	

71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2010/050051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009026934 A1	05-03-2009	AR 068044 A1	28-10-2009
		AR 068045 A1	28-10-2009
		AU 2008291425 A1	05-03-2009
		AU 2008291426 A1	05-03-2009
		CA 2691961 A1	05-03-2009
		CN 101687878 A	31-03-2010
		WO 2009026935 A1	05-03-2009
WO 0178713 A1	25-10-2001	AT 300290 T	15-08-2005
		AU 4898201 A	30-10-2001
		AU 2001248982 B2	15-12-2005
		CA 2406044 A1	25-10-2001
		CN 1450894 A	22-10-2003
		CN 1781910 A	07-06-2006
		CZ 20023455 A3	16-04-2003
		DE 60112269 D1	01-09-2005
		DE 60112269 T2	24-05-2006
		DK 1274411 T3	14-11-2005
		EP 1274411 A1	15-01-2003
		ES 2244604 T3	16-12-2005
		HK 1088009 A1	04-07-2008
		HU 0300543 A2	28-07-2003
		JP 2004500426 T	08-01-2004
		NZ 521860 A	26-03-2004
		PL 365113 A1	27-12-2004
		PT 1274411 E	30-11-2005
		US 2003087948 A1	08-05-2003
		ZA 200207919 A	02-10-2003

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/473	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PA 200900281	27/02/2009	DK
	61/155,943	27/02/2009	US
	PA 200900273	27/02/2009	DK
	61/155,953	27/02/2009	US
	PA 200900280	27/02/2009	DK
	61/155,966	27/02/2009	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/09/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 26/02/2010		N° publicación: WO 2010/097092 A1	
No. de solicitud PCT/DK2010/050051			
(54) Título: TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DISCINESIA			

Resumen:

Se describen aquí métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson mientras que mantiene un bajo perfil de inducción a discinesia y métodos para revertir discinesias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La presente invención adicionalmente se relaciona con los usos y composiciones farmacéuticas de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos para tratar la misma.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081485

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109225-00000-0000

Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE(IYII) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Couo: 03003-841-110-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076301

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
=====				

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109225-00000-0000

Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

COW: 03003-841-110-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 8 de 2011 - 16:50:46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076302

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109225- -00000-0000

Fecha: 2011-08-28 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Cavo: 03003 - 841- 110-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 8 de 2011 - 16:50:46

26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081409

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LINDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
				\$86.000.00

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-109225-00000-0000
Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

COW: 030023-844-110-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:00

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

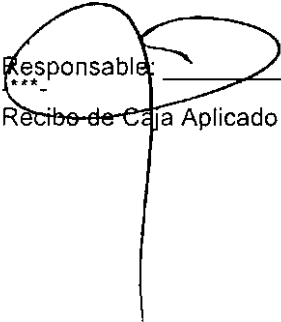
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0081554
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00 20.000.00
			\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-109225-00000-0000
Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

COW: 03003-841-110-1



No. 11-109225- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 11:51:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 77

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐