

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 479**

51 Int. Cl.:

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2005** **E 12179450 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2526949**

54 Título: **Agentes para el tratamiento de la migraña**

30 Prioridad:

28.01.2004 JP 2004019496

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

27.03.2015

73 Titular/es:

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, MEGUMI;
TAKAYAMA, MAKOTO;
SHIRAKURA, SHIRO;
TAKAYAMA, MAKOTO y
KASE, HIROSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 532 479 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes para el tratamiento de la migraña5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente para tratar la migraña que comprende, como ingrediente activo, un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se especifica en las reivindicaciones adjuntas.

10

Técnica anterior

La migraña es un paroxismo de dolor de cabeza que dura 4 a 72 horas, que se acompaña de náuseas, vómitos, sensibilidad extrema a la luz y el sonido [Merck Manual, 17ª edición, Sección 168; Therapeutic Guideline of Japanese Society of Neurology (Societas Neurologica Japonica); International Classification of Headache Disorders-II: ICHD-II, 2004]. Como una de las fisiopatologías de la migraña y los mecanismos subyacentes, se ha propuesto la vasodilatación de los vasos sanguíneos extra- y/o intra-craneales incluyendo la arteria temporal superficial [Arch. Neurol. Psychiatr., vol. 39, págs. 737-763 (1938); Cephalalgia, vol. 1, págs. 143-147 (1981); Naika (Internal Medicine), vol. 81, págs. 601-609 (1998); Naika, vol. 81, pág. 639 (1998)]. También se ha sabido que los agonistas hidrófilos del receptor de serotonina 5-HT₁ (5-hidroxitriptamina 1), tales como los alcaloides del cornezuelo del centeno y el sumatriptan, que atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica, son eficaces para el tratamiento de la migraña, ya que pueden contraer los vasos sanguíneos craneales dilatados a través del receptor de serotonina 5-HT₁ de la musculatura lisa cerebrovascular [Ann. N.Y. Acad. Sci., vol. 600, págs. 587-600 (1990); Neurology, vol. 43, págs. S43-S47 (1993)].

25

Por lo tanto, se ha supuesto que la migraña puede ser tratada mediante la supresión de la vasodilatación de los vasos sanguíneos extra- y/o intra-craneales.

Por otro lado, también se ha informado de que las concentraciones de adenosina en el plasma de pacientes que sufren de migraña aumentan a un promedio de 68% una hora después del ataque de migraña en comparación con los períodos sin crisis, que la activación de los receptores A₂ por la adenosina reduce la absorción de serotonina dependiente de la dosis por las plaquetas y por consiguiente la vasodilatación es inducida por la rápida liberación de serotonina [Can. J. Neurol. Sci., vol. 2, págs. 55-58 (1998)], y que la inyección intravenosa del potenciador de adenosina a los pacientes que sufren de migraña induce el ataque de migraña [Med. J. Aust., vol. 162, págs. 389-390 (1995)]. Además, se ha sabido que la adenosina tiene una acción vasodilatadora potente y que un receptor de adenosina A_{2A} y un receptor de adenosina A_{2B} están implicados en la vasodilatación durante el ataque de migraña, y en la vasodilatación inducida por adenosina [Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., vol. 280, págs. 2329-2335 (2001)]. En vista de estos hechos, se ha considerado que la migraña podría ser tratada mediante la supresión de la vasodilatación inducida por la adenosina.

40

También se ha conocido que la cafeína tiene una acción antagonista de adenosina con baja especificidad y actúa aliviando el dolor de cabeza por migraña, aunque la cafeína induce drogodependencia como un efecto secundario y causa un dolor de cabeza por retirada de la cafeína [ref.: Pain, 1991, vol. 44, págs. 151-155; y Drugs, 1998, vol. 49, págs. 37-501].

45

Los derivados de pirazol con actividad antagónica de adenosina (documento WO97/01551), agonistas de los receptores adenosina A₁, tales como GR79236 (Ref. Cephalalgia, 2002, vol. 22, págs. 260-264), son conocidos por tener un efecto terapéutico para la migraña.

Por otra parte, muchos de los derivados de xantina que incluyen el compuesto representado por la fórmula (I) como se menciona a continuación han sido conocidos por tener, por ejemplo, acción antagónica del receptor de adenosina A₂, acción anti-parkinsoniana, acción excitadora del nervio central, acción supresora de la neurodegeneración, la acción antidepresiva, acción anti-asma, acción supresora de la resorción ósea, acción hipoglucémica, acción supresora de trombocitosis [Solicitud de Patente Japonesa Publicada Examinada Núm. 26516/1972, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 211856/1994, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 239862/1994, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 16559/1994, documento WO92/06976, documento WO94/01114, documento WO95/23165, documento WO99/12546, documento WO99/35147; J. Med. Chem., vol. 34, pág. 1431 (1991); J. Med. Chem., vol. 36, pág. 1333 (1993)].

60 Villalon C. M. et al. describe los efectos de S9977 y dihidroergotamina en un modelo animal experimental para la migraña (Pharmacological Research, vol. 25, Núm. 2, 1992).

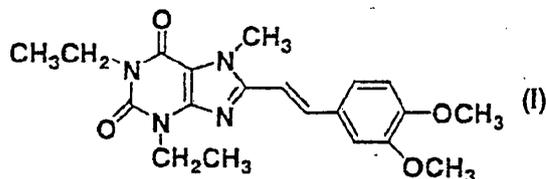
Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para tratar la migraña que comprende, como

ingrediente activo, por ejemplo, un derivado de xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere a los siguientes (1) y (2).

5 (1) El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



para uso en el tratamiento de la migraña.

10 (2) El uso del compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

En lo sucesivo, el compuesto representado por la fórmula (I) será referido como Compuesto (I).

15 Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas y sales de adición de aminoácidos.

20 Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen una sal de ácido inorgánico tal como hidrocioruro, sulfato y fosfato; y una sal de ácido orgánico tal como acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y metanosulfonato. Los ejemplos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de magnesio y sal de calcio; una sal de aluminio; y una sal de zinc. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen amonio y tetrametilamonio. Los ejemplos de la sal de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de adición de morfolina y piperidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de adición de lisina, glicina y fenilalanina.

30 El compuesto (I) es susceptible de ser producido por medio de un procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada Examinada Núm. 26.516/1972; Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), vol. 34, pág.1431 (1991); Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), vol. 36, pág. 1333 (1993); documento WO 92/06976; Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 211.856/1994; Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 239.862/1994; documento WO 95/23165; Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 16559/1994; documento WO 94/01114; documento WO 99/12546; y documento WO 99/35147, o por medio de un procedimiento similar al mismo. El compuesto deseado en cada procedimiento de producción se puede aislar y purificar mediante un método de purificación que se ha utilizado comúnmente en la química orgánica sintética, tal como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y diversas cromatografías.

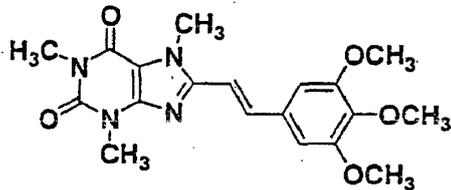
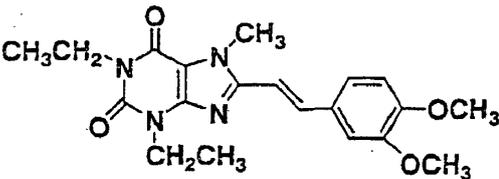
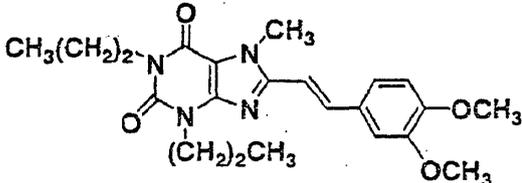
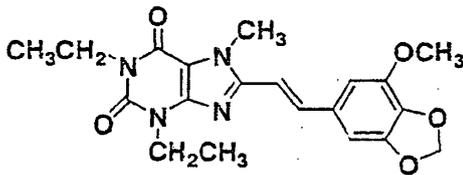
40 Cuando se desea obtener una sal del Compuesto (I), en el caso en que el Compuesto (I) se produce en forma de la sal, se puede purificar tal cual, pero en los que se produce en su forma libre, se puede convertir en una sal, después de ser disuelto o suspendido en un disolvente apropiado seguido de la adición de un ácido o base apropiada.

45 Además, el Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir en forma de aductos con agua o diversos disolventes, y estos aductos también se utilizan como los agentes para el tratamiento de la migraña de la presente invención.

El compuesto (I) puede existir en forma de isómeros ópticos, pero todos los isómeros posibles que los incluyen y las mezclas de los mismos se pueden utilizar como agentes para el tratamiento de la migraña de la presente invención.

50 El compuesto (I) se muestra de nuevo en la Tabla 1 (compuesto núm. 2).

Tabla 1

Compuesto Núm.	
1	
2	
3	
4	

Los compuestos Núms. 1, 3 y 4 son ejemplos de referencia.

El efecto de la presente invención se explicará por medio de los siguientes Ejemplos de Ensayo.

5 Ejemplo de Ensayo 1: Efectos contráctiles en arterias basilares

Los perros se anestesiaron mediante inyección intravenosa de pentobarbital sódico, después de lo cual se sacrificaron por exanguinación y se sometieron a craneotomía.

10 Las arterias basilares (cerebrales) se retiraron y se cortaron en segmentos anulares de aproximadamente 2 mm de ancho. Cada segmento anular se fijó con un hilo de seda a una aguja cortada a aproximadamente 2 mm de longitud. La aguja se ancló a un soporte previsto en un sistema Easy-Magnus (Modelo núm. UC-2; IWASHIYA KISHIMOTO MEDICAL INSTRUMENTS); los segmentos anulares se sumergieron en una solución nutritiva y se dejaron estabilizar a una tensión de reposo de 0,2 g (1,96 mN) durante más de 60 minutos. En el baño de órganos (2 mL) del Sistema Easy-Magnus, la musculatura lisa cerebrovascular se relajó mediante la aplicación de 2 μ L de una solución acuosa de adenosina de 10 mmoles/L. Después de eso, el compuesto de ensayo se añadió acumulativamente; 1 μ L de una solución de dimetilsulfóxido de 0,2 mmoles/L, 1 μ L de una solución de dimetilsulfóxido de 0,4 mmol/L, y 0,7 μ L de una solución de dimetilsulfóxido de 2 mmoles/L en orden (grupo al que se había añadido compuesto de ensayo). Por separado, de la misma manera que en el grupo al que se había añadido compuesto de ensayo, se añadió dimetilsulfóxido solo acumulativamente en lugar del compuesto de ensayo (grupo de Vehículo). La contracción de la musculatura lisa cerebrovascular se registró en un registrador (Yokogawa) de un transductor de fuerza isométrica (Nihon Kohden) conectado al soporte, al que se fijó el anillo, a través de un amplificador de tensión-presión (Nihon Kohden).

25 Los efectos contráctiles se muestran en la Fig. 1 en forma de una tasa de supresión (%) del compuesto de ensayo de la relajación inducida por adenosina de la musculatura lisa cerebrovascular.

A partir de los resultados anteriores, se llegó a las siguientes conclusiones.

La relajación se reconoció con la adición de adenosina en la musculatura lisa vascular cerebral aislada, y la relajación inducida por adenosina de la musculatura lisa cerebrovascular era dependiente de la dosis y se suprimió de forma significativa mediante la adición del Compuesto 2, en comparación con el grupo de Vehículo.

A partir de los resultados anteriores del Ejemplo de Ensayo 1, se encontró que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo suprimía la dilatación de los vasos cerebrales y contraía los vasos cerebrales. En otras palabras, se sugirió que el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico para la migraña.

El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden utilizar ya sea tal cual o en diversas formas de dosificación farmacéuticas. La composición farmacéutica de la presente invención puede ser fabricada por medio de una mezcla uniforme del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en una dosis eficaz con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que dicha composición farmacéutica esté en una forma de dosificación unitaria adecuada para su administración tal como la administración rectal o la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa e intramuscular).

Al preparar una composición en una forma de administración por vía oral, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable útil. En el caso de una preparación líquida oral, tal como suspensión y jarabe, se puede fabricar utilizando agua, un sacárido tal como sacarosa, sorbitol y fructosa, un glicol tal como polietilenglicol y propilenglicol, un aceite tal como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja, un agente antiséptico tal como p-hidroxibenzoato de metilo, un aroma tales como aroma de fresa y menta. En el caso del polvo diluido, píldora, cápsula y comprimido, se puede preparar utilizando excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol, un agente disgregante tal como almidón y alginato de sodio, un lubricante tal como estearato de magnesio y talco, un aglutinante tal como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y gelatina, un tensioactivo tal como éster de ácido graso, un plastificante tal como glicerina. Los comprimidos y cápsulas son los agentes unitarios más útiles para ser administrados por vía oral debido a que su administración es fácil. En la fabricación de comprimidos y cápsulas, se utiliza un vehículo farmacéutico sólido.

Preparación para inyección se puede preparar usando un vehículo que comprende agua destilada, solución salina, solución de glucosa o una mezcla de salmuera y solución de glucosa. En ese caso, se prepara en forma de una solución, suspensión o dispersión utilizando un coadyuvante apropiado de acuerdo con el método convencional.

El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por vía oral en la forma de dosificación farmacéutica antes descrita o por vía parenteral en forma de inyectables. Aunque la dosis eficaz y la frecuencia de administración de los mismos varían dependiendo de la forma de administración, la edad y el peso corporal de un paciente, los síntomas, etc., es apropiado administrar de 1 a 100 mg/60 kg/día o, preferiblemente, de 1 a 20 mg/60 kg/día una vez al día o varias veces al día.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un efecto supresor del Compuesto 2 sobre la relajación inducida por adenosina de la musculatura lisa cerebrovascular. La ordenada indica la tasa de supresión (%) de la relajación inducida por adenosina de la musculatura lisa cerebrovascular, y la abscisa indica el logaritmo (\log [mol/L]) de la concentración del Compuesto 2 añadido. Cada trazo en la gráfica significa lo siguiente.

-O-: Grupo de vehículo

-●-: Grupo al que se había añadido Compuesto 2

** : Indica la diferencia significativa de $p < 0,01$ (prueba t de Student)

*** : Indica la diferencia significativa de $p < 0,001$

(T de Student)

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Las realizaciones de la presente invención se ilustran en detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1: Comprimidos

Se preparan comprimidos que comprenden la siguiente composición mediante un método convencional.

El Compuesto de Ref. 1 (40 g), 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata se mezclan y a esto se le añaden 120 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se amasa por medio de un método convencional, se granula, se seca y se somete a la selección de tamaño de partículas para proporcionar gránulos

para comprimidos. Se añade a esto estearato de magnesio (1,2 g) y se mezcla y se somete a formación de comprimidos utilizando una máquina de formación de comprimidos (RT-15 fabricada por Kikusuisha) que tiene troqueles de 8 mm de diámetro para proporcionar comprimidos (cada comprimido contiene 20 mg del ingrediente activo).

5 Prescripción

Compuesto de Ref. 1	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Fécula de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

10 Ejemplo 2: Preparaciones de cápsulas

Se preparan preparaciones de cápsulas que comprenden la siguiente composición por medio de un método convencional.

15 El Compuesto 2 (200 g), 995 g de Avicel y 5 g de estearato de magnesio se mezclan mediante un método convencional. La mezcla se carga en cápsulas duras Núm. 4 (la capacidad de una cápsula es 120 mg) utilizando una máquina para el llenado de cápsulas (tipo LZ-64, fabricada por Zanasi) para preparar preparaciones de cápsulas (conteniendo cada cápsula 20 mg del ingrediente activo).

20 Prescripción

Compuesto 2	20 mg
Avicel	99,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	120 mg

25 Ejemplo 3: Preparaciones inyectables

Se preparan preparaciones inyectables que comprenden la siguiente composición por medio de un método convencional.

30 El Compuesto de Ref. 3 (1 g) se disuelve en 100 g de aceite de soja puro y a esto se le añaden 12 g de lecitina de yema de pura y 25 g de glicerol para inyectables. La mezcla se hace de 1000 ml con agua destilada para inyectables por medio de un método convencional seguido de amasado y emulsificado. La dispersión resultante se somete a una filtración aséptica utilizando un filtro de membrana de un tipo desechable de 0,2 µm y cada 2 ml de la misma se carga asépticamente en un vial de vidrio para preparar preparaciones para inyectables (conteniendo cada vial 2 mg del ingrediente activo).

35 Prescripción

Compuesto de Ref. 3	2 mg
Aceite de soja puro	200 mg
Lecitina de yema pura	24 mg
Glicerol para inyectable	50 mg
Agua destilada para inyectable	1,72 ml
	2,00 ml

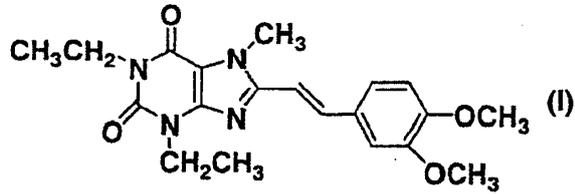
Aplicabilidad Industrial

La presente invención proporciona un agente para tratar la migraña que comprende, como ingrediente activo, por ejemplo, un derivado de xantina representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

para uso en el tratamiento de la migraña.

10 2. El uso del compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

Fig.1

