

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 702**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10005600 .1**
96 Fecha de presentación: **07.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2258372**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **Antagonistas de A2A para uso en el tratamiento de trastornos de la motricidad**

30 Prioridad:
07.06.2005 JP 2005166981

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.07.2012

73 Titular/es:
Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP

72 Inventor/es:
Kadowaki, Takado;
Kobayashi, Minoru;
Shiozaki, Shizuo y
Seno, Naoki

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 702 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

Antagonistas de A2A para uso en el tratamiento de trastornos de la motricidad.

Campo técnico

5 La Presente invención se refiere a un agente para prevenir y/o tratar una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la técnica

10 Los trastornos del movimiento son trastornos neurológicos caracterizados por una falta, disminución o descoordinación del movimiento o movimientos involuntarios (por ejemplo, temblores, discinesia, corea, balismo, distonía, ataxia, acatisia, atetosis, tic, mioclonia, etc.). Las enfermedades representativas con un trastorno del movimiento incluyen la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, temblor esencial, discinesia tardía, síndrome de piernas inquietas, síndrome de Tourette, parálisis supranuclear progresiva, tortícolis espasmódica o similares (THE MERCK INDEX 17th ed., Chapter 14; Nihon Rinsho, 1993, vol. 51, p. 2816-2822).

15 Los conjuntos neuronales responsables del control del movimiento consisten en el tracto corticoespinal que conecta la corteza cerebral con el tronco encefálico y el centro motor inferior de la médula espinal a través de la pirámide medular, los ganglios basales que dirigen la producción hacia la corteza cerebral y el cerebelo que es el centro de la coordinación de los movimientos. Cuando uno o más de estos elementos constituyentes están trastornados, aparece un modelo de movimiento anormal (trastorno del movimiento). La etiología del trastorno del movimiento incluye no solamente una enfermedad neurodegenerativa, sino también una enfermedad psiquiátrica, un efecto de los fármacos, un procedimiento mental o similar, en los que el detalle del trastorno varía ampliamente. Según la clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10) de la WHO (Organización Mundial de la Salud), el trastorno del movimiento es clasificado como un trastorno extrapiramidal y comportamiento anormal" o un "trastorno de comportamiento y emocional generalmente desarrollado en la infancia (niñez) y la adolescencia", que incluye una amplia gama de tipo inducido por drogas y tipo psiquiátrico para los provocados por la neurodegeneración del los ganglios basales.

25 La enfermedad de Parkinson, que es una enfermedad representativa asociada con un trastorno del movimiento, es una enfermedad neurodegenerativa que avanza gradualmente con la edad. Sus síntomas característicos son, por ejemplo, temblor permanente, rigidez, aquinesia, reflejo postural anormal o similares, que son denominados los cuatro síntomas principales de la enfermedad de Parkinson. Desde un punto de vista patológico, se observa la desnaturalización o pérdida de la neurona dopaminérgica que se proyecta desde la sustancia negra, que es una parte del sistema extrapiramidal, hasta el cuerpo estriado, así como la aparición de estructuras de Lewy, y se aprecia una disminución considerable en el contenido de dopamina del cuerpo estriado. La incidencia se supone que es de 100-150 personas en Japón y 100-200 personas en Europa y EE.UU. por 100.000 personas, la edad de aparición es de 50-65 años de edad en muchos casos y la incidencia aumenta a medida que crece la edad (Nihon Rinsho, 2004, vol. 62, p. 1603-1607 ; Nihon Rinsho, 1997, vol. 55, p. 9-15). Además, el grupo de enfermedad con el desarrollo de algunos síntomas extrapiramidales como los observados en la enfermedad de Parkinson se denomina Parkinsonismo (síndrome de Parkinson), que puede estar provocado de forma secundaria, por ejemplo, por un trastorno cerebrovascular, un agente farmacéutico, veneno, tumor, trauma o similar o puede estar provocado por diversas enfermedades neurodegenerativas distintas de la enfermedad de Parkinson. Como el agente farmacéutico que provoca el Parkinsonismo, por ejemplo, se pueden mencionar derivados de benzamidas que tienen una acción bloqueadora de receptores de dopamina (por ejemplo, un agente antipsicótico, antidepresivo, un agente procinético gastrointestinal, etc.), agentes antipsicóticos de la serie de fenotiazina y series de butirofenona, antagonista de calcio, antiarrítmico, agentes de agotamiento de dopamina o similares.

45 El tratamiento básico de la enfermedad de Parkinson es una terapia de sustitución de L-DOPA que complemente la deficiencia de dopamina y un agonista de dopamina, inhibidor de MAO-B (enzima B de oxidación de monoamina), inhibidor de COMT (catecol-O-metiltransferasa), agente anticolinérgico, amantadina o similares son usados a menudo en combinación (Rinsho Shinkeigaku, 2002, vol. 42, p. 421-494). Sin embargo, una administración a largo plazo de L-DOPA en la terapia de sustitución de L-DOPA (terapia de L-DOPA) provoca el desarrollo problemático de complicaciones motoras como movimientos involuntarios (por ejemplo, discinesia, distonía o similares), efecto de desgaste, fluctuación de eficacia del tratamiento o similar (THE MERCK INDEX 17th ed., Chapter 14; Nihon Rinsho, 2004, vol. 62, p. 1594-1749). Generalmente, una vez que se desarrolla una complicación motora, no puede ser tratada con L-DOPA u otro agonista de dopamina. La discinesia incluye principalmente movimientos coreiformes, que se pueden producir de forma sistémica o parcial a partir de la cara, como en la boca, mandíbula, lengua o similar hasta las extremidades. La distonía frecuentemente se produce al despertar, con pie equinovaro acompañado de juanetes y frecuentemente con dolor. Aunque su etiología no ha sido suficientemente dilucidada, la incapacidad de mantener una concentración de L-DOPA a un cierto nivel con el progreso de la neurodegeneración de dopamina se considera que contribuye a las complicaciones motoras (Nihon Rinsho, 2004, vol. 62, p. 1711-1715). Para afrontar la discinesia, la dosis de L-DOPA es necesario que se reduzca y, cuando la reducción es ineficaz, se añade amantadina. Por otra parte, para la distonía, se añade más agonista de dopamina, L-DOPA, inhibidor de

MAO-B y similares. Como estos síntomas aparecen frecuentemente en una fase avanzada, la reducción de la dosis de agente farmacéutico frecuentemente agrava los síntomas de la enfermedad de Parkinson hasta el alcance en que la actividad de la vida diaria (ADL) se ve afectada (Rinsho Shinkeigaku, 2002, vol. 42, p. 421-494 ; Nihon Rinsho, 2004, vol. 62, p. 1711-1715). Además de ello, son de esperar efectos secundarios de náuseas, vómitos, hipotensión ortoestática, síntomas psiquiátricos o similares debido a la estimulación de receptores de dopamina mediante la administración de un agente farmacéutico dopaminérgico como L-DOPA, y es de esperar un nuevo método de tratamiento que sustituya los agentes farmacéuticos dopaminérgicos.

Como el derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina, por ejemplo, son conocidos muchos compuestos como un derivado de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, un derivado de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (véase, por ejemplo la referencia de patente 1, referencia de patente 2, referencia de patente 3, referencia de patente 4, referencia de patente 5, referencia de patente 6, referencia de patente 7, referencia de patente 8, etc.). Además de ello, es conocido que un compuesto que tiene una acción antagonista de recptos A_{2A} de adenosina es eficaz para el tratamiento de un trastorno extrapiramidal, distonía, síndrome de piernas inquietas o similar (véase la referencia de patente 9).

Referencia de patente 1: WO 98/42711

Referencia de patente 2: WO 00/17201

Referencia de patente 3: WO 99/43678

Referencia de patente 4: WO 01/92264

Referencia de patente 5: WO 00/69464

Referencia de patente 6: WO 03/48156

Referencia de patente 7: WO 03/32996

Referencia de patente 8: WO 03/48163

Referencia de patente 9: publicación de EE.UU. nº 2004/0138235

El documento WO 2004/094431 describe compuestos de 2-alquilil- y 2-alquenil-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo-[1,5-c]-pirimidina que son antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina.

Los documentos WO 03/063876 y WO 02/055083 describen antagonistas de A_{2A} y su uso para el tratamiento de trastornos del movimiento.

Descripción de la invención

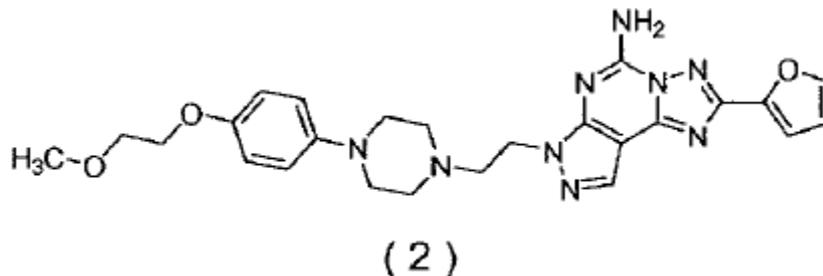
Problemas que van a ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para prevenir y/o tratar un trastorno del movimiento que comprende por ejemplo, un derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, y similares.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes apartados (1)-(8).

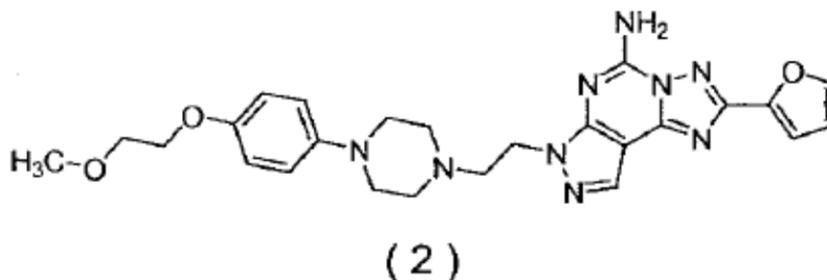
(1) Un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



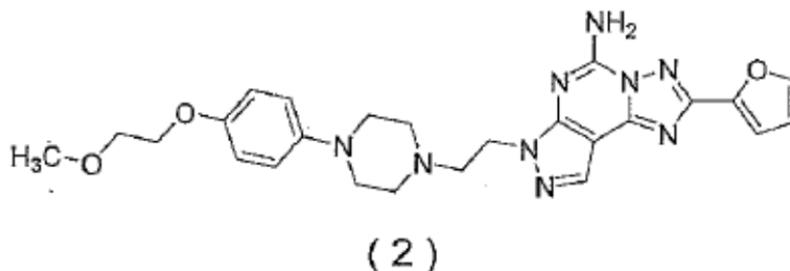
(2) El compuesto según el apartado (1) anterior, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

(3) el compuesto según el apartado (1) anteriormente mencionado, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina.

5 (4) Un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, en que dicho uso reduce la dosis de L-DOPA.



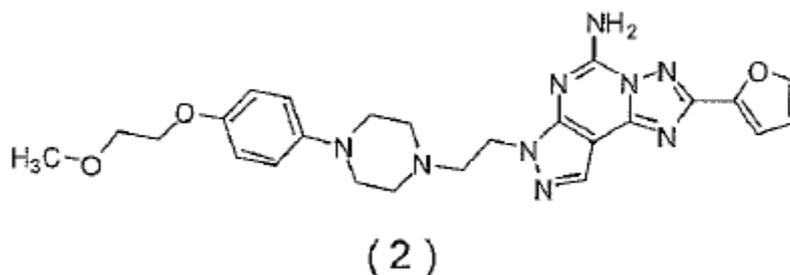
(5) uso de un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente del mismo, para la producción de un agente para prevenir y/o tratar una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



10 (6) el uso según el apartado (5) anteriormente mencionado, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 (7) el uso según el apartado (5) anteriormente mencionado, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina.

(8) Uso de un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, en que dicho uso reduce la dosis de L-DOPA.



20 Efecto de la invención

La presente invención proporciona un agente para prevenir y/o tratar una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende como un ingrediente activo, un derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina de fórmula (2) como se expuso anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Mejor modo de llevar a cabo la invención

El trastorno del movimiento que va a ser prevenido y/o tratado en la presente invención son complicaciones motoras

(por ejemplo, discinesia, fluctuación de la eficacia del tratamiento, efecto de desgaste, etc.) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, etc.).

5 El compuesto de fórmula (2) es un derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina, que tiene una acción para inhibir, suprimir o detener al menos las acciones fisiológicas que implican adenosina o similares, previniendo o inhibiendo profilácticamente la unión a un receptor A_{2A} de adenosina o uniendo adenosina a un receptor A_{2A} de adenosina.

10 Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (2) incluye una sal por adición de ácidos, sal metálica, sal de amonio, sal por adición de amina orgánica, sal por adición de aminoácido y similares, que sean farmacéuticamente aceptables.

15 Ejemplos de la sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (2) incluyen una sal de ácido inorgánico como hidrocloreuro, sulfato o fosfato, sal de ácido orgánico como acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato o metanosulfonato. Ejemplos de la sal metálica farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de metal alcalino como sal de sodio o sal de potasio, sal de metal alcalinotérreo como sal de magnesio, sal de calcio, sal de aluminio o sal de zinc, ejemplos de la sal de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen la sal, por ejemplo, de amonio o tetrametilamonio, ejemplo de la sal por adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de adición, por ejemplo, de morfolina, piperidina y similares o ejemplos de la sal de aminoácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal por adición, por ejemplo, de lisina, glicina, fenilalanina y similares.

20 El compuesto de fórmula (2) así como sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser producidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los documentos WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 01/92264, WO 00/69464, WO 03/48156, WO03/32996, WO03/48163 o similares o de una manera similar a los mismos. El compuesto puede ser aislado y purificado mediante un método de purificación convenientemente usada en química sintética orgánica, por ejemplo, sometiendo a filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, 25 diversas cromatografías y similares.

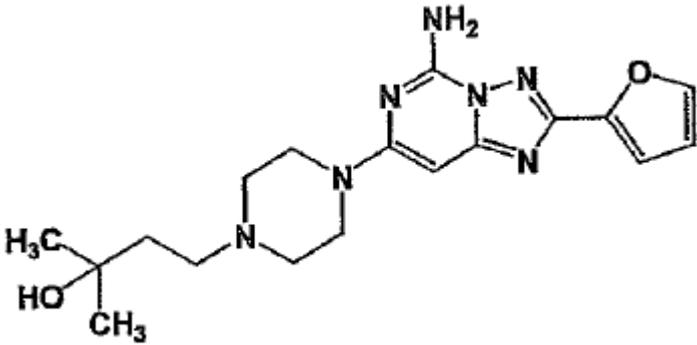
Cuando se desea una sal del compuesto de fórmula (2) y cuando el compuesto de fórmula (2) es obtenido en la forma de una sal, la sal puede ser directamente purificada y, cuando es obtenida en una forma libre, el compuesto de fórmula (2) puede ser disuelto puesto en suspensión en un disolvente adecuado y puede ser añadido un ácido o una base para formar una sal.

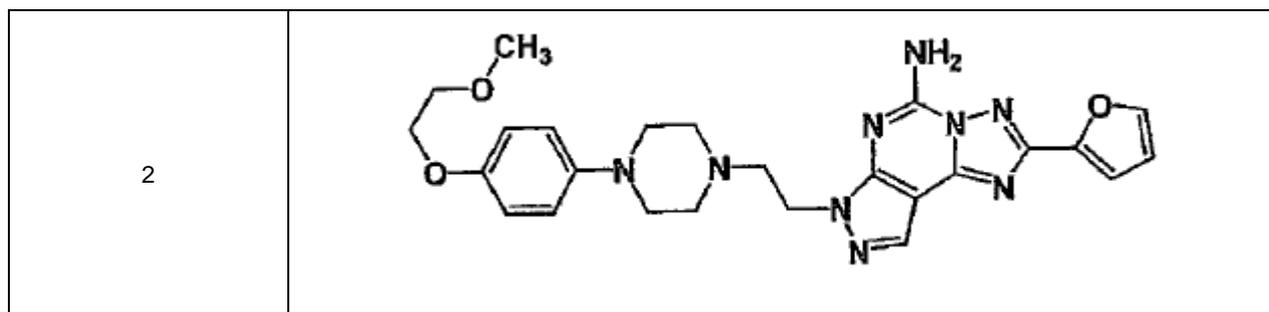
30 El compuesto de fórmula (2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en la forma de un aducto con agua o diversos disolventes. Estos aductos pueden ser usados también como un agente para prevenir y/o tratar una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

35 El compuesto de Fórmula (2) puede estar presente como un estereoisómero como un isómero óptico y similares. Todos los isómeros posibles que incluyen estos isómeros y las mezclas de los isómeros pueden ser usados en la presente invención.

Ejemplos específicos de un derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto nº	
1	



El efecto de la presente invención se explica específicamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos de ensayos.

Ejemplo de ensayo 1: Efecto antiparkinsoniano en ratas de modelo de enfermedad de Parkinson

- 5 Se prepararon ratas tratadas con 6-OHDA (rata de modelo de enfermedad de Parkinson destruyendo neuronas de dopamina nigroestriatal unilateral de cerebro con 6-hidroxidopamina (denominada 6-OHDA) que es una neurotoxina dopaminérgica. Este modelo se conoce que induce un comportamiento rotacional (comportamiento rotacional contralateral en una lesión opuesta al lado lesionado mediante la administración de L-DOPA y/o agonista de dopamina y el comportamiento rotacional contralateral es usado como un índice de la actividad antiparkinsoniana (Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement, 1971, vol. 367, p. 69-93).

Método de ensayo:

- 15 Para el método se usaron ratas machos SD (6 semanas de edad, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.). Tras una anestesia con pentobarbital, las ratas fueron fijadas en un instrumento estereotáxico (SR-6, NARISHIGE CO., LTD., Tokio) y se inyectó 6-OHDA (8 µg/2 µl; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) en el haz proencefálico medial izquierdo (A -2,5, L 1,8, V -8,9 mm a partir del bregma) usando una bomba de microinyección (CMA/100, Carnegie Medicine, Estocolmo, Suecia). Después de un período post-operatorio de 6 días o más, se administró por vía subcutánea hemihidrato de hidrocloreto de apomorfina (en lo sucesivo apomorfina, 0,1 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), y solamente las ratas que mostraron comportamientos rotacionales contralaterales fueron usadas para el experimento posterior.

- 20 El comportamiento rotacional contralateral fue confirmado y se hizo un recuento del número de rotaciones de los comportamientos rotacionales contralaterales en un cubo (altura 28 cm, diámetro interno 21 cm) con enmoquetado. La administración subcutánea o administración oral en el ensayo se realizó después de aproximadamente 1 h de aclimatación tras colocar las ratas en el cubo. Se hizo un recuento del número de rotaciones usando un instrumento de recuento (fabricación propia y un contador (Gotemba Seisakusho, Shizuoka) con una rotación de 180° como un recuento.

Después del transcurso de 6 días o más desde la confirmación del comportamiento rotacional contralateral, se administró nuevamente por vía subcutánea apomorfina (0,1 mg/kg). Las ratas que mostraron 500-1100 recuentos de número de rotación durante los primeros 120 minutos tras la administración fueron seleccionadas y agrupadas para hacer casi igual el número medio de recuentos totales.

- 30 Después de un período de retirada de fármaco de 6 días o más tras el agrupamiento, se examinó el efecto del compuesto del ensayo sobre el comportamiento rotacional inducido por L-DOPA en cada grupo de las ratas. La L-DOPA y un compuesto del ensayo (grupo de administración combinada) o L-DOPA y agua para inyección que contenía 0,5% en peso/volumen de metilcelulosa (solución de MC al 0,5%) (grupo de administración única) fueron administrados cada uno por vía oral y se hizo un recuento del número total de rotaciones en 3 h. El número de rotaciones de cada grupo fue expresado como media ± desviación típica del número de recuentos total mostrado por ratas individuales durante 3 h. Se usó L-DOPA como un agente mixto con benserazida (ambos producidos por la empresa Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., relación de administración 4:1). La L-DOPA y el compuesto del ensayo se pusieron en suspensión cada uno en solución de MC al 0,5%. La L-DOPA, la solución de MC al 0,5% y el compuesto del ensayo fueron administrados por vía oral a una dosis de 0,25 ml/kg.

- 40 Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3. En cada Tabla, el valor de p muestra una diferencia significativa a partir del grupo de administración con L-DOPA (10 mg/kg) + solución de MC al 0,5%.

Tabla 2

Grupo de administración (tamaño de la muestra)	Número de rotaciones
L-DOPA (10 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (6)	534,3 ± 123,4
L-DOPA (10 mg/kg) + compuesto 1 (30 mg/kg) (5)	1732,2 ± 305,2 *
L-DOPA (20 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (5)	1315,2 ± 268,2 *

*: p < 0,05 (ensayo t de Student)

Tabla 3

5

Grupo de administración (tamaño de la muestra)	Número de rotaciones
L-DOPA (10 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (8)	367,3 ± 140,6
L-DOPA (10 mg/kg) + compuesto 2 (1 mg/kg) (8)	1543,5 ± 263,2 *
L-DOPA (20 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (8)	1641,5 ± 320,4 **

*: p < 0,05, ** p < 0,001(ensayo t de Student)

Resultados:

10 A partir de los resultados anteriormente mencionados, se clarificó lo siguiente. El compuesto 1 y el compuesto 2 mejoraron significativamente el comportamiento rotacional inducido por L-DOPA, a saber, la actividad antiparkinsoniana en ratas de modelo de enfermedad de Parkinson. La actividad anti-parkinsoniana obtenida mediante la administración de 10 mg/kg de L-DOPA y compuesto 1 o compuesto 2 combinada fue del mismo nivel que la obtenida mediante la administración única de 20 mg/kg de L-DOPA.

15 De forma específica, se clarificó que administrando el compuesto de fórmula (II), la dosis de L-DOPA que provoca complicaciones motoras en el tratamiento con L-DOPA de la enfermedad de Parkinson puede ser reducida. Reduciendo la dosis de L-DOPA que provoca complicaciones motoras se sugiere que se puede retrasar o suprimir la inducción de complicaciones motoras.

Ejemplo de ensayo 2: Efecto sobre ratas de modelo de movimientos involuntarios (por ejemplo, discinesia, etc.)

20 Es conocido que los movimientos involuntarios anormales (AIM) se desarrollan por la administración repetida de L-DOPA a la rata de modelo de enfermedad de Parkinson preparada mediante el método descrito en el ejemplo de ensayo 1, y la rata tratada es usada como un modelo de un movimiento involuntario como discinesia o similares. Los AIM se clasifican en cuatro tipos.: (1) AIM axiales: flexión o torsión de la cabeza, cuello y tronco hacia el lado contralateral o lado lesionado del cerebro, (2) AIM de las extremidades: movimientos principalmente de la extremidad anterior en el lado contralateral del lado lesionado del cerebro (pliegue o extensión en la dirección perpendicular o movimientos en las direcciones horizontal y hacia atrás y adelante, abertura y cierre de los dedos, etc.); (3) AIM orolinguales: movimientos de las mandíbulas, distorsión facial, sacar la lengua, acompañado de comportamiento de golpeo del pelo y la piel de la extremidad anterior en el lado contralateral del lado lesionado; y (4) AIM locomotores: comportamiento rotacional contralateral. De estos, los AIM locomotores son inducidos por agonistas de dopamina como bromocriptina provocando discinesia menor y no son suprimidos mediante un fármaco que tenga actividad de antidiscinesia como amantadina. Entre estos, los AIM locomotores se ha informado que reflejan movimientos normales mejorados por un efecto antiparkinsoniano (Neurobiology of Disease, 2002, vol. 10, p. 165-86 ; European Journal of Neuroscience, 2002, vol. 15, p. 120-132).

Observación y estimación de los AIM:

35 Las ratas fueron colocadas en jaulas acrílicas transparentes y los AIM de cada rata fueron observados durante 1 minuto en cada 10 minutos después de la administración de fármaco y durante un total de 3 h por día. Se valoraron la frecuencia de los cuatro tipos de movimientos anteriormente mencionados de AIM en 0 a 4 puntos (0 punto: sin síntomas, 1 punto: apareció en menos de un 50% del tiempo de observación, 2 puntos: aparición en un 50% o más del tiempo de observación, 3 puntos: el síntoma se mantiene pero no se evita mediante estímulos sensoriales fuertes, 4 puntos: el síntoma se mantiene y no es evitado por estímulos sensoriales fuertes). Como para los AIM axiales y los AIM de las extremidades, su amplitud fue valorada en 1 a 4 puntos (AIM axiales; 1 punto: flexión de la cabeza y el cuello en menos de 30°, 2 puntos: flexión de la cabeza y el cuello en no menos de 30 grados y menos de

60 grados, 3 puntos: flexión y torsión de la cabeza, cuello y tronco superior en no menos de 60 grados y menos de 90 grados, 4 puntos: flexión y torsión de la cabeza, cuello y tronco en 90 grados o más y el resto se pierde, AIM de las extremidades 1 punto: movimientos oscilatorios pequeños de la extremidad y extremidad anterior y distal, 2 puntos: translocación de amplitud baja pero visible de las extremidades tanto distales como próximas, 3 puntos: translocación de todas las extremidades con contracción visible de los músculos de los hombros, 4 puntos: movimientos fuertes de la extremidad y el hombro en la amplitud máxima).

Método de ensayo:

Se usaron ratas machos (SD) (6 semanas de edad, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) para el ensayo. Las ratas del modelo de enfermedad de Parkinson fueron preparadas según el método descrito en el Ejemplo de ensayo 1. Después de un período post-operatorio de 6 días o más, se administró repetidamente una o dos veces al día L-DOPA (20 mg/kg/día) para proporcionar una rata modelo de movimiento involuntario como discinesia o similar.

Los AIM fueron observados en el día 12-14 desde el comienzo de la administración repetida de L-DOPA y las ratas fueron agrupadas para preparar una puntuación total media casi igual. Las ratas casi exentas de AIM después del transcurso de 1 semana o más desde la administración repetida de L-DOPA fueron retiradas. Como la constitución de los grupos, se usaron un grupo de administración de 20 mg/kg de L-DOPA y solución de MC al 0,5% (grupo de administración única) y un grupo de administración de 10 mg/kg de L-DOPA y compuesto del ensayo (grupo de administración combinada). El compuesto del ensayo fue usado en la misma dosis que en el ejemplo de ensayo 1, con lo que se ajustaron las condiciones bajo las cuales tanto el grupo de administración única como el grupo de administración combinada muestran el mismo nivel de actividad antiparkinsoniana.

Después del agrupamiento, se administraron por vía oral 20 mg/kg de L-DOPA y solución de MC al 5%, y 10 mg/kg de L-DOPA y compuesto del ensayo, respectivamente. En el día 1-3 y 8-10 de la administración, se observaron los AIM durante 3 días y se examinó el efecto del compuesto del ensayo, respectivamente. Tras completar la administración, se tomó un período de retirada de fármacos de 3 días y seguidamente se administró L-DOPA (20/kg). La puntuación de los AIM en este momento se tomó como el valor posterior. La puntuación de los AIM de cada grupo fue expresada como la media ± desviación típica de la puntuación de los AIM totales observados en ratas individuales durante un día.

Se usó L-DOPA como un agente mixto con benserazida (ambos producidos por la empresa Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., relación de administración 4:1), relación de administración 4:1). La L-DOPA y el compuesto del ensayo se pusieron en suspensión cada uno en solución de MC al 0,5%. La L-DOPA, solución de MC al 0,5% y el compuesto del ensayo fueron administrados por vía oral a una dosis de 0,25 ml/kg.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 y tabla 5. En cada Tabla, el valor de p muestra una diferencia significativa del grupo de administración de L-DOPA (20 mg/kg) + solución de MC al 0,5%.

Tabla 4

35

Grupo de administración (tamaño de la muestra)	Puntuación de los AIM					
	Axial, extremidad, orolingual			Locomotor		
	Día 1-3	Día 8-10	Valor posterior	Día 1-3	Día 8-10	Valor posterior
L-DOPA (20 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (6)	272,9 ± 25,9	291,7 ± 16,7	129,3 ± 14,3	16,0 ± 2,1	16,1 ± 2,1	16,3 ± 2,8
L-DOPA (10 mg/kg) + compuesto 1 (30 mg/kg) (7)	78,3 ± 17,2 ***	105,0 ± 24,1***	106,9 ± 14,0	16,3 ± 3,5	16,4 ± 3,9	17,1 ± 3,1

***: p < 0,001 (ensayo de Student)

Tabla 5

Grupo de administración (tamaño de la muestra)	Puntuación de los AIM					
	Axial, extremidad, orolingual			Locomotor		
	Día 1-3	Día 8-10	Valor posterior	Día 1-3	Día 8-10	Valor posterior
L-DOPA (20 mg/kg) + solución de MC al 0,5% (6)	271,9 ± 12,6	232,4 ± 26,2	139,1 ± 12,6	12,4 ± 2,6	13,6 ± 1,7	15,0 ± 1,4
L-DOPA (10 mg/kg) + compuesto 1 (30 mg/kg) (7)	146,4 ± 13,3***	117,5 ± 15,5**	159,8 ± 24,7	14,8 ± 1,7	14,4 ± 1,7	13,1 ± 1,7

** : $p < 0,001$, *** : $p < 0,001$ (ensayo T de Student)

Resultados:

- 5 A partir de los resultados anteriormente mencionados, se clarificó lo siguiente. La administración combinada de 10 mg/kg de L-DOPA y compuesto 1 o compuesto 2 dio lugar a una supresión significativa de la aparición de discinesia en comparación con la administración única de 20 mg/kg de L-DOPA, mientras que se obtuvo un mantenimiento de la actividad antiparkinsoniana del mismo nivel mediante la administración única de 20 mg/kg de L-DOPA.
- 10 De forma específica, se clarificó que la administración de compuesto de fórmula (2) pudo reducir la dosis de L-DOPA que provoca complicaciones motoras en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA, y puede ser retrasada o suprimida la inducción de discinesia, que es una de las complicaciones motoras.
- 15 A partir de los resultados de los ejemplos de ensayo anteriores, se sugiere que un compuesto de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para prevenir y/o tratar movimientos involuntarios (por ejemplo, temblores, discinesia, corea, balismo, distonía, ataxia, atetosis, tic, mioclonia, etc.) y una combinación de estos síntomas y trastornos del movimiento caracterizados por uno o más síntomas de los mismos [por ejemplo, complicaciones motoras (por ejemplo, discinesia, fluctuación de eficacia del tratamiento, efecto de desgaste, etc.) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, etc. enfermedad de Huntington, temblor esencial, discinesia tardía, distonía tardía, síndrome de Tourette, parálisis supranuclear progresiva, tortícolis espasmódica, etc.].
- 20 El compuesto de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser usado como tal o en diversas formas de formulación. La composición farmacéutica de la presente invención puede ser producida mezclando uniformemente, como un ingrediente activo, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica está deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, por ejemplo, para una
- 25 administración oral o parenteral (que incluye subcutánea, intravenosa e intramuscular) o similar.
- 30 Para la preparación de una composición en una forma de dosificación oral, puede ser usado algún vehículo útil farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, Una preparación líquida como una suspensión o jarabe puede ser producida usando agua, sacáridos como sacarosa, sorbitol o fructosa, glicoles como polietilenglicol o propilenglicol, aceites como aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, conservantes como p-hidroxibenzoatos, sabores como sabor de fresa, Menta o similares. Pueden ser producidos polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos usando excipientes como lactosa, glucosa, sacarosa o manitol, disgregantes como almidón o alginato de sodio, lubricantes como estearato de magnesio o talco, aglutinantes como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa o gelatina, tensioactivos como un éster de ácido graso, plastificantes como glicerol y similares. Como es fácil de administrar, los comprimidos y cápsulas son los agentes unitarios más útiles para una administración oral. Para la producción de
- 35 comprimidos y capsulas, se usa un vehículo farmacéutico sólido.
- Además, puede ser preparada una inyección usando un vehículo que comprenda agua destilada, solución salina, solución de glucosa o una mezcla de agua salina y solución de glucosa o similares. En este caso, se prepara en forma de una solución, suspensión o solución en dispersión usando un agente auxiliar adecuado según un método convencional.
- 40 El compuesto de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado por vía oral en la forma de formulación anteriormente mencionada o por vía parenteral como una inyección o similar, en que su dosis eficaz y frecuencia de administración varían dependiendo de la forma de dosificación, edad, peso corporal, síntomas y similares de los pacientes. Es adecuadamente administrado a una dosis de 1-100 mg/60 kg/día, preferentemente 1-20 mg/60 kg/día una o varias veces al día.

Además, el compuesto de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser usado también en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados, por ejemplo, entre L-DOPA, agonista de dopamina, inhibidor de MAO-B, inhibidor de COMT y similares.

Las realizaciones de la presente invención se explican en lo que sigue haciendo referencia a ejemplos.

5 Ejemplo 1 (referencia)

Comprimido

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

10 El compuesto 1 (40 g), lactosa (286,8 g) y almidón de patata (60 g) se mezclan y se le añade una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla se amasa mediante un método convencional y seguidamente se granula, se seca y se dimensiona para proporcionar gránulos para comprimidos. Se le añade estearato de magnesio (1,2 g), y se mezcla y la mezcla se dispone en forma de comprimidos usando una máquina para comprimidos (fabricada por Kikusui Ltd. tipo RT-15) que tiene un punzón con un diámetro de 8 mm para proporcionar comprimidos (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido).

Formulación

Compuesto 1	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	200 mg

15

Ejemplo 2

Cápsula

Se preparan cápsulas que tienen la siguiente composición mediante un método convencional.

20 Se mezclan compuesto 2 (200 g), Avicel (995 g) y estearato de magnesio (5 g) mediante un método convencional. La mezcla se introduce en una cápsula dura nº 4 (120 mg por 1 cápsula) por medio de una máquina de relleno de cápsulas (fabricada por Zanasi Co., tipo LZ-64) para proporcionar cápsulas (que contienen 20 mg de ingrediente activo por cápsula).

Formulación

Compuesto 2	20 mg
Avicel	99,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	120 mg

25 Ejemplo 3 (referencia)

Inyección

Se prepara una inyección que tiene la siguiente composición mediante un método convencional.

30 Se disuelve compuesto 1 (1 g) en aceite de soja purificado (100 g) y se añaden lecitina de yema de huevo purificada (12 g) y glicerol para inyección (25 g). Esta mezcla se ajusta hasta 1.000 ml con agua destilada para inyección y se amasa y se emulsiona mediante un método convencional. La dispersión obtenida se esteriliza por filtración usando un filtro de membrana desechable de 0,2 µm y se introduce asépticamente en un vial de vidrio en 2 ml para proporcionar una inyección (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial).

Formulación

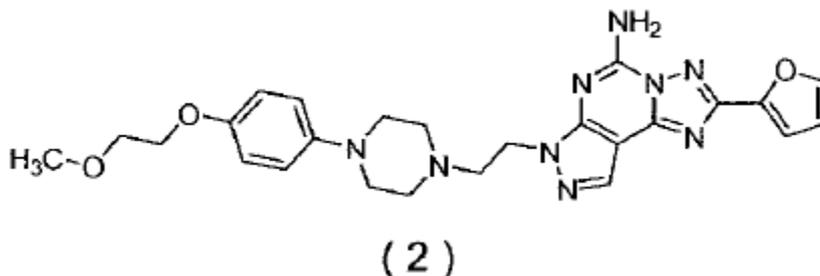
Compuesto 1	2 mg
Aceite de soja purificado	200 mg
Lecitina de yema de huevo purificada	24 mg
Glicerol para inyección	50 mg
Agua destilada para inyección	1,72 ml
<hr/>	
	2,00 ml

Aplicabilidad industrial

- 5 Según la presente invención, por ejemplo, se puede proporcionar un agente para prevenir y/o tratar una complicación mayor en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende, como un ingrediente activo, un derivado de triazolopirimidina que tiene una acción antagonista de receptor A_{2A} de adenosina de fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

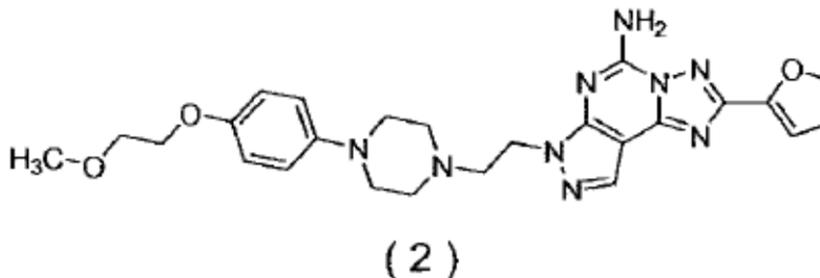
1. Un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en la prevención y/o tratamiento de una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



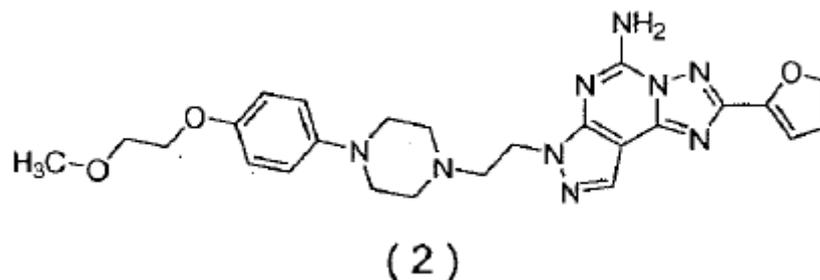
5 2. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1, en que la complicación motora en el tratamiento en la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

3. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina.

10 4. Un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, en que dicho uso reduce la dosis de L-DOPA.



15 5. Uso de un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente para prevenir y/o tratar una complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson



6. Uso según la reivindicación 5, en que la complicación motora en el tratamiento en la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

20 7. Uso según la reivindicación 5, en que la complicación motora en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es discinesia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina.

8. Uso de un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, en que dicho uso reduce la dosis de L-DOPA

