

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 892**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 12193007 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2564871**

54 Título: **Agente terapéutico para la migraña**

30 Prioridad:

**23.07.2008 JP 2008189610**  
**09.09.2008 JP 2008230657**

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

**12.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**IKEDA, JUNICHI;**  
**ICHIKAWA, SHUNJI;**  
**KUROKAWA, MASAKO y**  
**KANDA, TOMOYUKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 658 892 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

Agente terapéutico para la migraña

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña.

**5 Técnica anterior**

La migraña es una cefalea paroxística que dura de 4 a 72 horas, acompañada por náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz, sensibilidad al sonido o similares [*The Merck Manual, Decimoséptima Edición, Capítulo 168; Therapeutic Guideline of The Japanese Society of Neurology; International Classification of Headache Disorders-II: ICHD-II, 2004*]. La vasodilatación en los vasos extra- y/o intracraneales incluyendo la arteria temporal superficial se ha propuesto como una de las patofisiologías de la migraña y su patogénesis [*Arch. Neurol. Psychiatr.* Vol. 39, p. 737-763 (1938); *Cephalgia*, Vol. 1, p. 143-147 (1981); *Internal medicine*, Vol. 81, p.601-609 (1998); *Internal Medicine*, Vol. 81, p.639 (1998)]. También se sabe que el alcaloide del cornezuelo del centeno y el sumatriptano, agonistas hidrófilos del receptor de serotonina 5-HT<sub>1</sub> (5-hidroxitriptamina 1), que no cruzan la barrera hematoencefálica, son eficaces para el tratamiento de la migraña, debido a que estos agonistas actúan sobre el receptor de serotonina 5-HT<sub>1</sub> en el músculo liso vascular cerebral para constreñir los vasos sanguíneos dilatados [*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, Vol.600, p.587-60D (1990); *Neurology*, Vol.43, p.S43-S47 (1993)].

Así, se cree que la migraña se puede tratar al suprimir la vasodilatación en los vasos extra- y/o intracraneales. En lo relativo a la causa del comienzo de la migraña, también ha habido varios informes que presentan teorías basadas en la inflamación neurogénica alrededor del nervio trigémino y el vaso sanguíneo cerebral o alrededor del vaso sanguíneo de la duramadre o basadas en la activación del nervio central tal como en la depresión de la extensión cortical [*Lancet*, Vol. 363, p.381-391 (2004)].

Existen informes adicionales relativos a la migraña (véanse los Documentos No relacionados con las Patentes 1 a 3).

Algunos de los ejemplos de agentes terapéuticos para la migraña actualmente en uso en el entorno clínico incluyen analgésicos antiflogísticos no esteroideos tales como triptanos (por ejemplo, sumatriptano) e ibuprofenos. Como agentes preventivos, por ejemplo, se usan actualmente en el entorno clínico agentes antiepilépticos tales como topiramato, y agentes antagonistas del calcio tales como flunaricina.

Se sabe que la concentración de adenosina en el plasma sanguíneo de pacientes con migraña una hora después de un ataque de migraña se incrementa en una media de 68% desde la existente durante el período normal, y que la activación del receptor de adenosina A<sub>2</sub> por adenosina suprime la captación de serotonina por las plaquetas de un modo que depende de la concentración de adenosina, y provoca vasodilatación como resultado de una liberación rápida de serotonina [*Can. J. Neurol. Sci.*, Vol. 2, p.55-58 (1998)]. Además, se sabe que la administración intravenosa de un potenciador de adenosina a un paciente migrañoso induce un ataque de migraña [*Med. J. Aust.*, Vol. 162, p. 389-390 (1995)]. También se sabe que la adenosina posee una fuerte acción vasodilatadora y que el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> y el receptor de adenosina A<sub>2B</sub> están implicado en la vasodilatación durante la migraña y en la vasodilatación inducida por adenosina [*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 280, p.2329-2335 (2001)]. Se cree así que la migraña se puede tratar al suprimir la vasodilatación inducida por adenosina.

Se sabe que la cafeína, que tiene una actividad antagonista no selectiva de adenosina, alivia la migraña; sin embargo, la cafeína tiene efectos secundarios, a saber, dependencia psiquiátrica, y provoca cefalea por abstinencia de cafeína [véanse *Pain*, 1991, Vol. 44, p.151-155; *Drugs*, 1998, Vol. 49, p.37-50]. Además, se sabe que los derivados de xantina son útiles como fármacos terapéuticos para la migraña (véase el Documento de Patente 1).

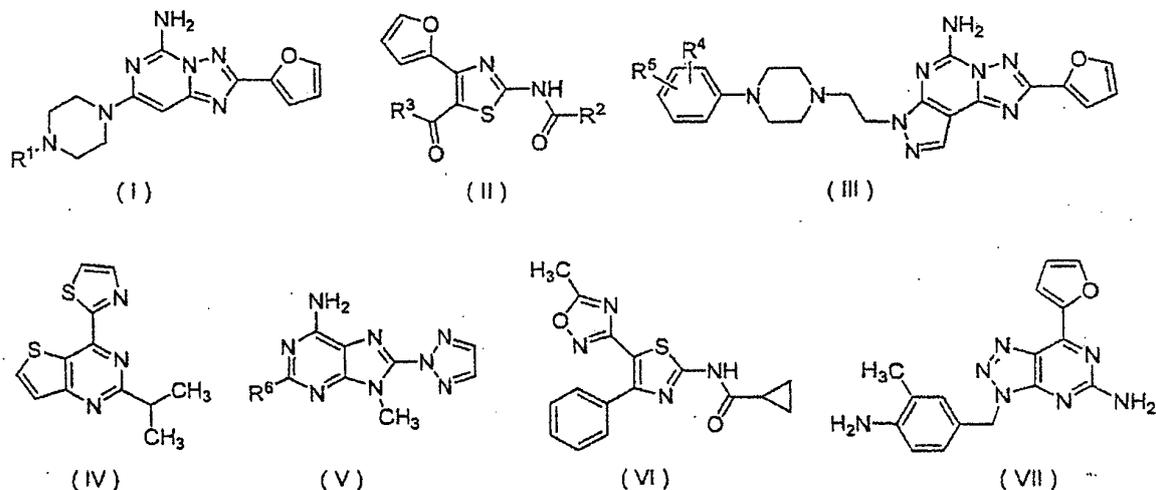
Se sabe que la adenosina está distribuida abundantemente en todo el cuerpo, y exhibe una variedad de actividades fisiológicas sobre el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, los riñones, el músculo liso y similares a través de sus receptores (véase el Documento No Relacionado con las Patentes 4).

Por ejemplo, se sabe que los antagonistas de adenosina A<sub>1</sub> facilitan la defecación [*Jpn. J. Pharmacol.*, 1995, Vol. 68, p.119]. Además, se conoce la implicación del receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, particularmente en el sistema nervioso central. Se sabe que los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2A</sub> son útiles como, por ejemplo, fármacos terapéuticos para la enfermedad de Parkinson (véase el Documento No Relacionado con las Patentes 5), o fármacos terapéuticos para trastornos del sueño (véase *Nature Neuroscience*, 2005, p.1; Documento de Patente 2).

Existen algunos informes relativos a la relación entre los receptores de adenosina y la migraña (véanse los Documentos No Relacionados con las Patentes 6 a 13).

Por ejemplo, los compuestos representados por las siguientes fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) son conocidos como compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> (véanse los Documentos de Patente 3 a 9 y los Documentos No Relacionados con las Patentes 14 y 15).

[Fórmula Química 1]



(en donde  $R^1$  representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo;  $R^2$  representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o tetrahidropiranilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;  $R^3$  representa piridilo o tetrahidropiridilo;  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o 2-metoxietoxi; y  $R^6$  representa metilo, etilo, propilo o butilo)

5 El Documento de Patente 10 se refiere a tieno(3,2-d)pirimidinas y furano(3,2-d)pirimidinas y a su uso como antagonistas de receptores purinérgicos.

El Documento de Patente 11 divulga antagonistas del receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

El Documento de Patente 12 se refiere a derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina que muestran antagonismo para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

El Documento de Patente 13 divulga antagonistas del receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

15 El Documento de Patente 14 se refiere a derivados de triazolimidazopiridina y de las triazolipurinas útiles como ligandos del receptor de adenosina  $A_{2A}$  y su uso como medicamentos.

El Documento de Patente 15 divulga derivados de 2-acilaminotiazol que tienen afinidad para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

El Documento de Patente 16 se refiere a derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina y a su uso en terapia.

20 El Documento No Relacionado con las Patentes 16 analiza la implicación de receptores de adenosina  $A_{2A}$  en la vasodilatación inducida por hipotensión y la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en arterias piales de rata.

El Documento No Relacionado con las Patentes 17 analiza la inhibición de la constricción cerebroarterial neurosimpática por clonidina en ratas.

Documentos de la técnica anterior

25 Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO2005/072739

Documento de Patente 2: WO2007/015528

Documento de Patente 3: WO98/42711

Documento de Patente 4: WO00/17201

30 Documento de Patente 5: WO2005/063743

Documento de Patente 6: WO2002/055524

Documento de Patente 7: WO2003/011864

Documento de Patente 8: WO2006/032273

Documento de Patente 9: WO2002/055083

Documento de Patente 10: JP 2004-524293 A

Documento de Patente 11: WO 05/63743

5 Documento de Patente 12: WO 00/17201

Documento de Patente 13: WO 01/92264

Documento de Patente 14: WO 03/11864

Documento de Patente 15: WO 06/32273

Documento de Patente 16: JP 2004-517862 A

10 Documentos No Relacionados con las Patentes

Documento No Relacionado con las Patentes 1: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, Vol. 98, p.4687

Documento No Relacionado con las Patentes 2: *Nature Neuroscience*, 2007, Vol. 10, p.754

Documento No Relacionado con las Patentes 3: *Neurological Research*, 2005, Vol. 27, p.175

15 Documento No Relacionado con las Patentes 4: *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, Vol. 5, p.247

Documento No Relacionado con las Patentes 5: *Progress in Neurobiology*, 2007, Vol. 83, p.332

Documento No Relacionado con las Patentes 6: *Can. J. Neurol. Sci.*, 1998, Vol. 253, p.55

Documento No Relacionado con las Patentes 7: *Cephalalgia*, 2006, Vol. 26, p. 925

Documento No Relacionado con las Patentes 8: *Cephalalgia*, 2007, Vol. 27, p.177

20 Documento No Relacionado con las Patentes 9: *Brain*, 2002, Vol. 125, p.1392

Documento No Relacionado con las Patentes 10: *Am. J. Physiol.*, 2001, Vol. 281, H2018-H2027

Documento No Relacionado con las Patentes 11: *J. Pharmacol. Sci.*, 2004, Vol. 94, p.100

Documento No Relacionado con las Patentes 12: *Pharmacological Reviews*, 1999, Vol. 51, p.83

Documento No Relacionado con las Patentes 13: *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, Vol. 112, p.199

25 Documento No Relacionado con las Patentes 14: *European Journal of Pharmacology*, 1994, Vol. 267, p.335

Documento No Relacionado con las Patentes 15: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, Vol. 17, p.1376

Documento No Relacionado con las Patentes 16: *Hwa Kyoung Shin et al., Life Sciences*, 2000, 67, p. 1435-1445.

Documento No Relacionado con las Patentes 17: Richard Reichl et al., *European Journal of Pharmacology*, 1980, 68, p. 349-357.

30 **Compendio de la invención**

Problemas que debe resolver la invención

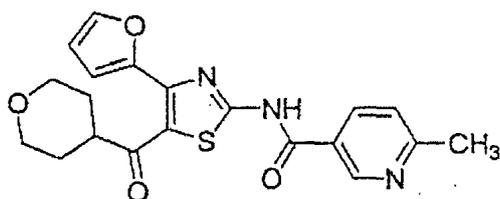
Un objetivo de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto que tiene una actividad antagonista del receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y similares.

35 Medios para resolver los problemas

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

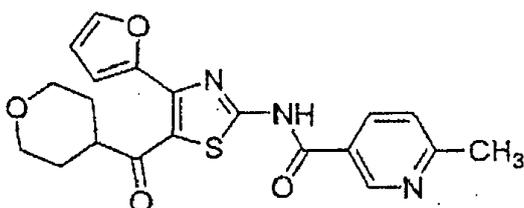
(1) Uso de un compuesto que tiene actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la migraña con aura, en donde el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIC):

40



( IIC )

(2) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña con aura, en donde el compuesto es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIC):



( IIC )

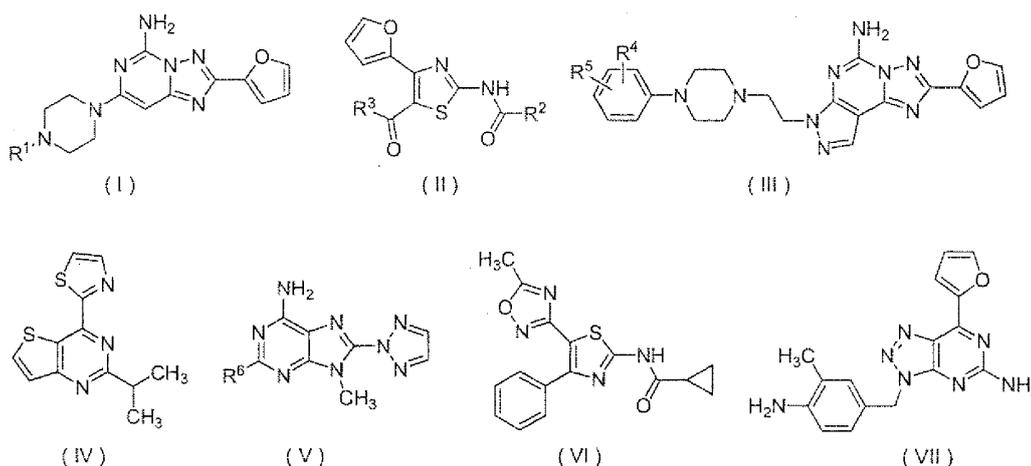
5 Se divulgan en la presente memoria los siguientes (1) a (47).

(1) Un agente terapéutico y/o preventivo para la migraña que incluye, como un ingrediente activo, un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (2) El agente según (1), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  tiene una afinidad para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  10 veces o superior que para el receptor de adenosina  $A_1$ .

(3) El agente según (1), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos representados por las siguientes fórmulas (I) a (VII).

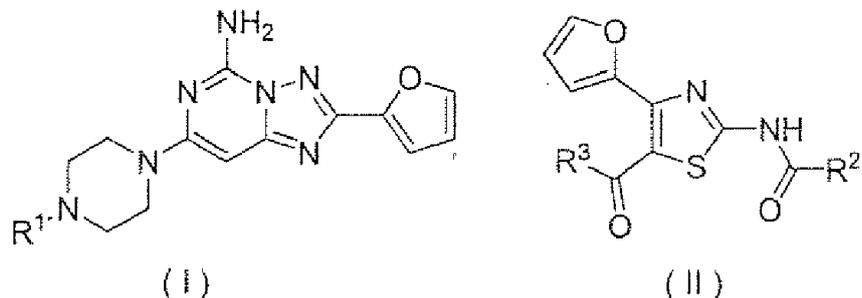
15 [Fórmula química 2]



20 (en las que  $R^1$  representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo;  $R^2$  representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o tetrahidropiranilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;  $R^3$  representa piridilo o tetrahidropiranilo;  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o 2-metoxietoxi; y  $R^6$  representa metilo, etilo, propilo o butilo)

(4) El agente según (1), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o (II).

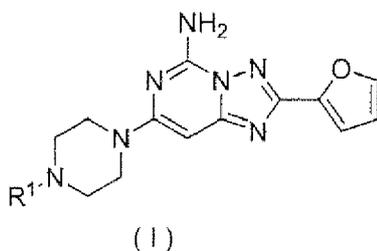
[Fórmula química 3]



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- 5 (5) El agente según (1), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es a compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

[Fórmula química 4]

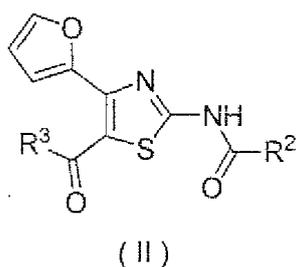


(en la que  $R^1$  tiene la misma definición que se describe anteriormente)

- 10 (6) El agente según (5), en el que  $R^1$  es etilo que puede estar sustituido con hidroxilo, o 3-metilbutilo que puede estar sustituido con hidroxilo.

- (7) El agente según (1), en el que compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II).

[Fórmula química 5]



- 15 (en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- (8) El agente según (7), en el que  $R^3$  es piridilo.

- (9) El agente según (7), en el que  $R^3$  es tetrahidropirranilo.

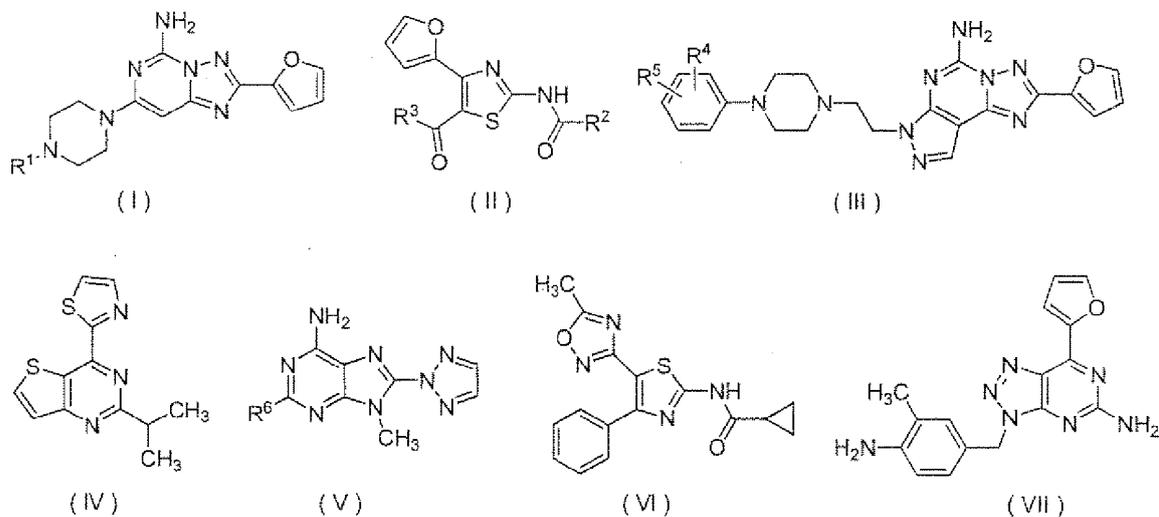
- 20 (10) Un método para tratar y/o prevenir la migraña, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- (11) El método según (10), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  tiene una afinidad para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  10 veces o más que para el receptor de adenosina  $A_1$ .

- 25 (12) El método según (10), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos representados por las

siguientes fórmulas (I) a (VII).

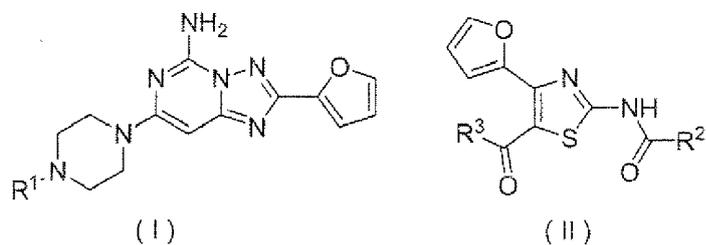
[Fórmula química 6]



(en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- 5 (13) El método según (10), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o (II).

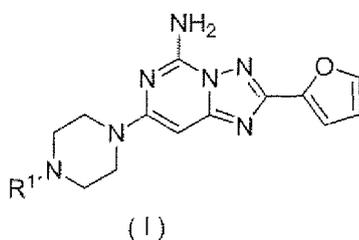
[Fórmula química 7]



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- 10 (14) El método según (10), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

[Fórmula química 8]

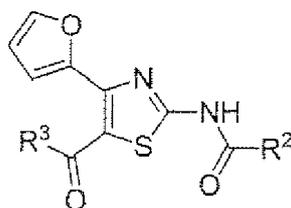


(en la que R<sup>1</sup> tiene la misma definición que se describe anteriormente)

- 15 (15) El método según (14), en el que R<sup>1</sup> es etilo que puede estar sustituido con hidroxilo, o 3-metilbutilo que puede estar sustituido con hidroxilo.

- (16) El método según (10), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II).

[Fórmula química 9]



( II )

(en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

(17) El método según (16), en el que R<sup>3</sup> es piridilo.

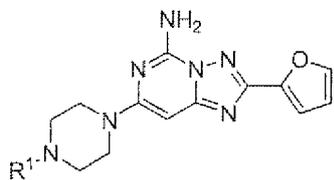
5 (18) El método según (16), en el que R<sup>3</sup> es tetrahidropiridilo.

(19) Uso de un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la migraña.

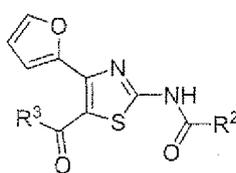
(20) El uso según (19), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> tiene una afinidad para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> 10 veces o más que para el receptor de adenosina A<sub>1</sub>.

(21) El uso según (19), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos representados por las siguientes fórmulas (I) a (VII).

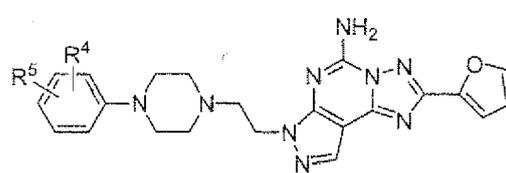
[Fórmula química 10]



( I )



( II )



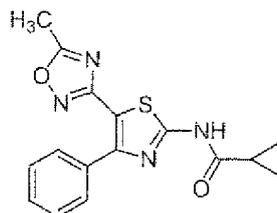
( III )



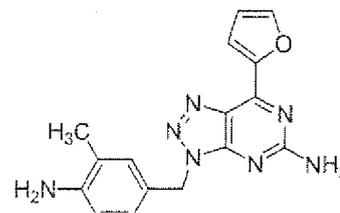
( IV )



( V )



( VI )



( VII )

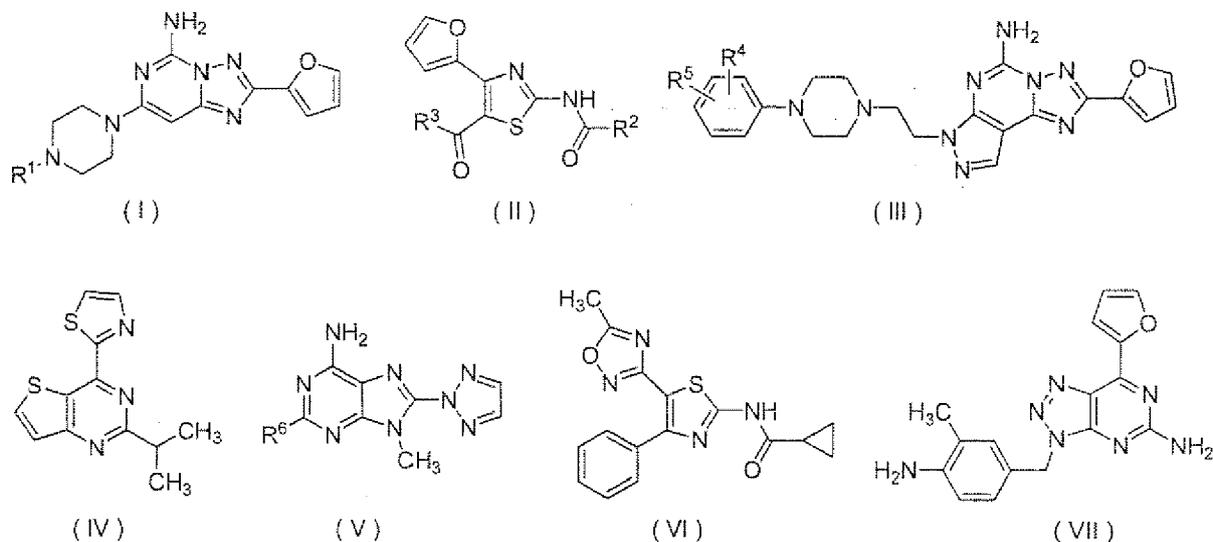
15

(en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

(22) El uso según (19), en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o (II) .



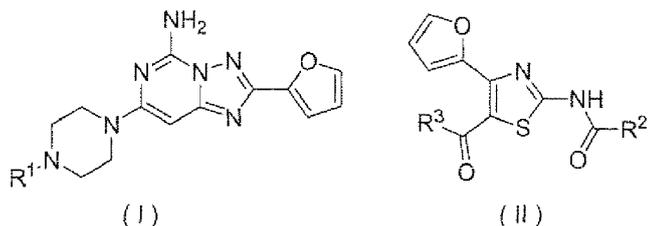
[Fórmula química 14]



(en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- 5 (31) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula (I) o (II).

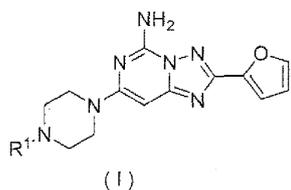
[Fórmula química 15]



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- 10 (32) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula (I).

[Fórmula química 16]

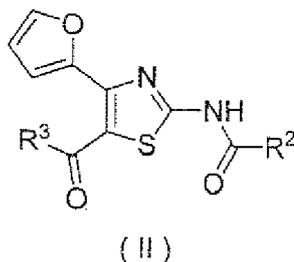


(en la que  $R^1$  tiene la misma definición que se describe anteriormente)

- 15 (33) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (32), en el que  $R^1$  es etilo que puede estar sustituido con hidroxilo, o 3-metilbutilo que puede estar sustituido con hidroxilo.

- (34) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula (II).

[Fórmula química 17]



(en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

- (35) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (34), en el que  $R^3$  es piridilo.
- 5 (36) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según (34), en el que  $R^3$  es tetrahidropiraniilo.
- (37) El agente según uno cualquiera de (1) a (9), en el que la migraña es migraña con aura.
- (38) El agente según uno cualquiera de (1) a (9), en el que la migraña es migraña sin aura.
- (39) Un agente terapéutico y/o preventivo para la cefalea que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de uno cualquiera de (1) a (9).
- 10 (40) El método según uno cualquiera de (10) a (18), en el que la migraña es migraña con aura.
- (41) El método según uno cualquiera de (10) a (18), en el que la migraña es migraña sin aura.
- (42) El uso según uno cualquiera de (19) a (27), en el que la migraña es migraña con aura.
- (43) El uso según uno cualquiera de (19) a (27), en el que la migraña es migraña sin aura.
- 15 (44) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (28) a (36), en el que la migraña es migraña con aura.
- (45) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (28) a (36), en el que la migraña es migraña sin aura.
- (46) Un método para tratar y/o prevenir la cefalea, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de uno cualquiera de (1) a (9).
- 20 (47) Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de uno cualquiera de (1) a (9) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la cefalea.

#### Efectos de la invención

La presente invención puede proporcionar agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y similares.

#### Modo para llevar a cabo la invención

En lo siguiente, el compuesto representado por la fórmula general (I) también se denominará Compuesto (I). Los compuestos que tienen otros números de fórmula también se denominan del mismo modo.

El compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de la presente invención es preferiblemente un compuesto que tiene una fuerte actividad antagonista para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de entre diversos subtipos (por ejemplo, receptores de adenosina  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ ) de los receptores de adenosina.

Según esto, un compuesto que tiene una fuerte actividad para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  se prefiere como el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de la presente invención. Por ejemplo, el compuesto es preferiblemente un compuesto que tiene 50% o más de efecto inhibitor a una concentración del compuesto de prueba de  $3 \times 10^{-8}$  mol/l, más preferiblemente un compuesto que tiene 50% o más de efecto inhibitor a una concentración del compuesto de prueba de  $1 \times 10^{-8}$  mol/l, más preferiblemente un compuesto que tiene 50% o más de efecto inhibitor a una concentración del compuesto de prueba de  $3 \times 10^{-9}$  mol/l, aún más preferiblemente un compuesto que tiene 50% o más de efecto inhibitor a una concentración del compuesto de prueba de  $1 \times 10^{-9}$  mol/l, según se mide mediante la prueba de unión al receptor de adenosina  $A_{2A}$  descrita en el

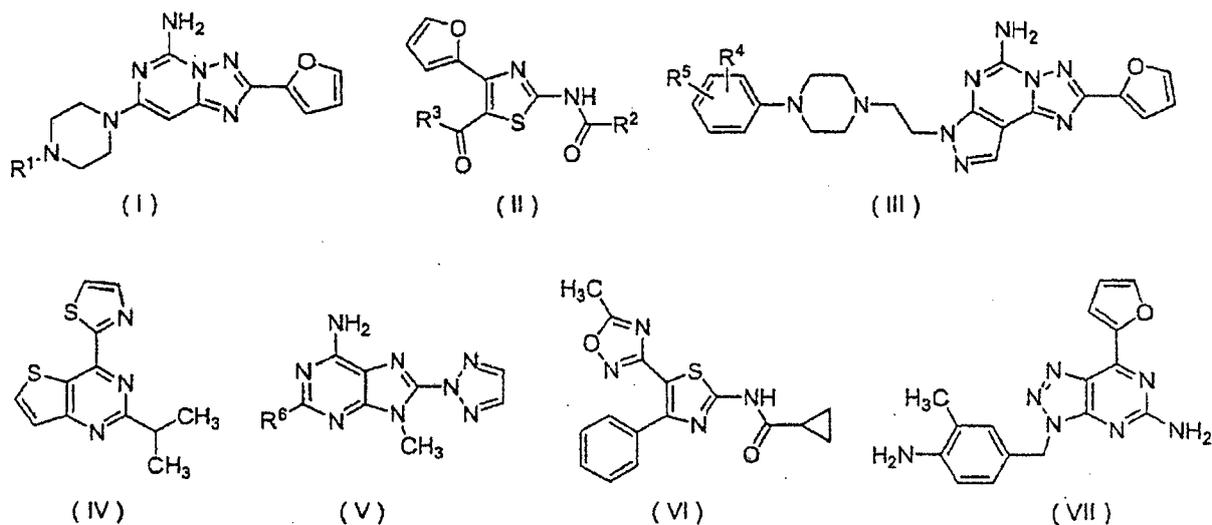
Ejemplo de prueba 1 posteriormente. Además, el compuesto es preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibitor con una constante de inhibición (valor de  $K_i$ ; obtenido en la misma prueba) de 30 nmol/l o menos, más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibitor con una constante de inhibición de 10 nmol/l o menos, todavía más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibitor con una constante de inhibición de 3 nmol/l o menos, aún más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibitor con una constante de inhibición de 1 nmol/l o menos.

Además, el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  usado en la presente invención es preferiblemente un compuesto que tiene afinidad selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de entre diversos subtipos de los receptores de adenosina. Por ejemplo, es preferible un compuesto que tiene una afinidad superior para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  que para el receptor de adenosina  $A_1$ . Específicamente, por ejemplo, el compuesto es preferiblemente un compuesto que tiene 5 veces o más afinidad, más preferiblemente 10 veces o más afinidad, todavía más preferiblemente 50 veces o más afinidad, aún más preferiblemente 100 veces o más afinidad, lo más preferiblemente 500 veces o más afinidad para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  que para el receptor de adenosina  $A_1$ .

La afinidad se puede determinar según el modo convencional, por ejemplo, según el método del Ejemplo de prueba 1 posterior, o los métodos descritos, por ejemplo, en *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987, 355(1), p.59-63; *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987, 355(2), p.204-210; o *Br. J. Pharmacol.* 1996, 117(8), p.1645-1652.

Los compuestos representados por las siguientes fórmulas (I) a (VII) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son ejemplos más específicos del compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

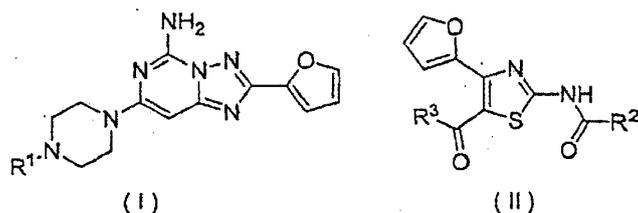
[Fórmula química 18]



(en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

El compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  es más preferiblemente un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula química 19]

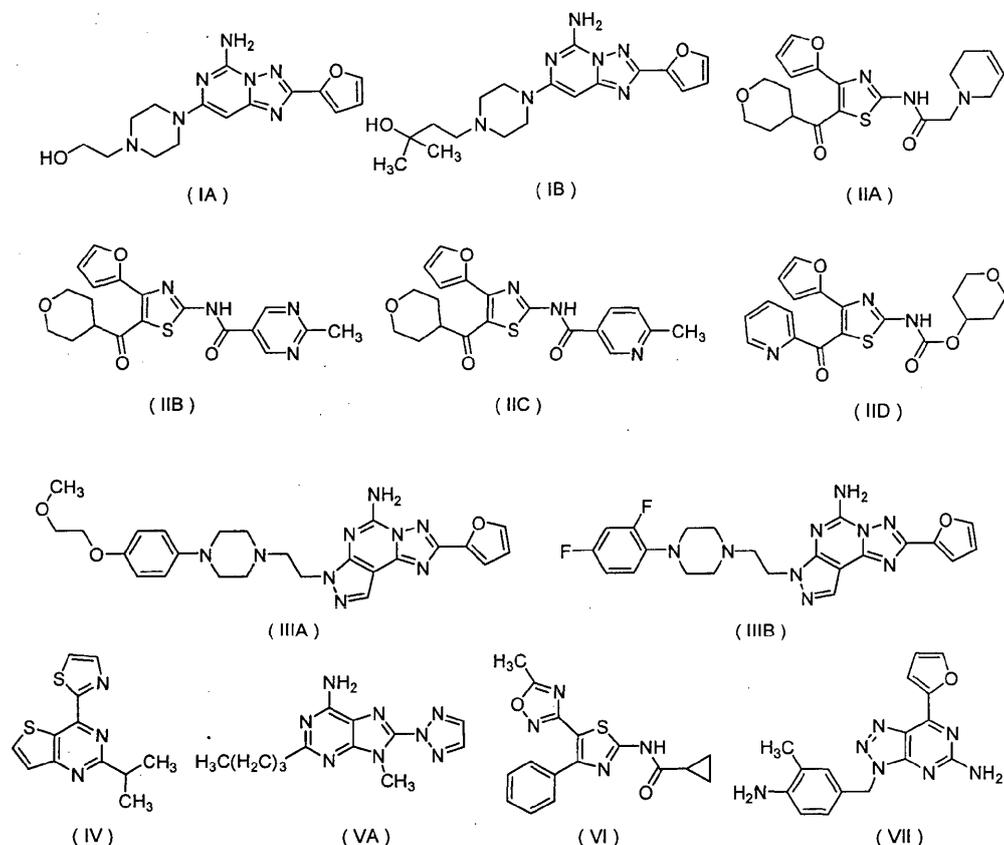


(en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen las mismas definiciones que se describen anteriormente, respectivamente)

Más específicamente, por ejemplo, el compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (IIIA), (IIIB), (IV), (VA), (VI) o (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferible y el

compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIC) o (IID) es más preferible.

[Fórmula química 20]



El compuesto de la presente invención es el compuesto que tiene la fórmula (IIC).

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  usadas en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria incluyen, por ejemplo, sales por adición de ácido, sales metálicas, sales amónicas, sales por adición de aminas orgánicas, sales por adición de aminoácidos y similares.
- 10 Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  usados en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromato, nitrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato y metanosulfonato y similares. Ejemplos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal sódica y una sal potásica; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal magnésica y una sal cálcica; una sal de aluminio; una sal de cinc y similares. Ejemplos de las sales amónicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio y similares. Ejemplos de las sales por adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición de morfolina, piperidina o similares. Ejemplos de las sales por adición de aminoácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales por adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico o similares.
- 15
- 20 Los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usados en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria se pueden producir según los métodos conocidos convencionalmente, respectivamente. Por ejemplo, el compuesto (I) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en los documentos WO98/42711, WO00/17201 o similares. El Compuesto (II) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO2005/063743 o similares. El Compuesto (III) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO2001/092264 o similares. El Compuesto (IV) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO2002/055524 o similares. El Compuesto (V) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO200301186 o similares. El Compuesto (VI) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO2006/032273 o similares. El Compuesto (VII) se puede producir según los métodos descritos, por ejemplo, en el documento WO2002/055083 o similares.
- 25
- 30

Los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  usados en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria pueden existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos o isómeros ópticos, o tautómeros. Estos y otros posibles isómeros del compuesto de la presente invención y mezclas de los mismos también se pueden usar, por ejemplo, para los agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura de la presente invención.

Para obtener una sal de los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  usados en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria, cuando los compuestos se obtienen en la forma de una sal, se pueden purificar según están. Además, cuando los compuestos se obtienen en una forma libre, los compuestos se pueden disolver o suspender en un disolvente adecuado, seguido por la adición de un ácido o una base para formar una sal. A continuación, la sal resultante se puede aislar y purificar.

Los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usados en la presente invención o que se divulgan en la presente memoria pueden existir en la forma de un aducto con agua o diversos disolventes. Estos aductos del compuesto de la presente invención también se pueden usar, por ejemplo, para los agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura y los métodos para tratar y/o prevenir la migraña con aura de la presente invención.

Ejemplos de trastornos que se pueden tratar y/o prevenir, por ejemplo, mediante los agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura y los métodos para tratar y/o prevenir la migraña con aura de la presente invención incluyen diversos tipos de migraña presentados, por ejemplo, en *The International Classification of Headache Disorders*, 2ª edición (ICHD-II) (The International Headache Society (IHS) 2003). Ejemplos específicos incluyen además de la migraña con aura síndromes periódicos infantiles (con transición frecuente a migraña), migraña retiniana, complicaciones de la migraña, migraña probable y similares. Estas incluyen migrañas durante la menstruación tales como migraña menstrual, migrañas observadas en la juventud tales como migraña infantil y similares.

Lo siguiente describe específicamente la actividad biológica de compuestos representativos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , basándose en los Ejemplos de prueba.

Ejemplo de prueba 1: Actividad de unión al receptor de adenosina

(1) Prueba de unión al receptor de adenosina  $A_{2A}$

La prueba se realiza según el método de Bruns et al. (*Molecular Pharmacology*, Vol. 29, p.331, 1986).

Cuerpo estriado de rata (rata SD, Japan SLC, Inc.) se suspende en 50 ml de tampón de hidrócloruro de tris(hidroximetil)-aminometano (Tris HCl) (50 mmol/l, pH 7,7) enfriado con hielo, usando un homogeneizador Polytron (Kinematica, Inc.). La suspensión se centrifuga (48.000 × g, 20 minutos) y el precipitado resultante se resuspende al añadir la misma cantidad de tampón de Tris HCl (50 mmol/l) al mismo, seguido por centrifugación bajo las mismas condiciones. El precipitado final resultante se suspende en tampón de Tris HCl (50 mmol/l) [que contiene cloruro magnésico (10 mmol/l) y adenosina desaminasa (0,02 unidades/mg de tejido) (Sigma)] para preparar la suspensión a la concentración tisular de 5 mg (peso en húmedo)/ml.

A 100 µl de la suspensión celular purificada, se añaden 80 µl de CGS-21680 [ $^3\text{H}$ -2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-*(N*-etilcarboxamido)adenosina: 40 Ci/mmol; New England Nuclear [*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 251, p.888, 1989]] marcada con tritio (concentración final de 6,0 mmol/l) y 20 µl de la solución del compuesto de prueba (solución en dimetilsulfóxido de compuesto de prueba diluido con tampón de Tris HCl). La mezcla se deja reposar a 25°C durante 120 minutos, seguido por filtración rápida por succión usando papel de filtro de fibra de vidrio (GF/C; Whatman) y a continuación se lava inmediatamente tres veces con 200 µl de tampón de Tris HCl (50 mmol/l) enfriado con hielo. A continuación, el papel de filtro de fibra de vidrio se pone en un vial y se añade líquido MicroScinti (PKI). A continuación la radiactividad se mide con un TopCount (PerkinElmer).

El porcentaje de inhibición de unión al receptor de adenosina  $A_{2A}$  (unión a  $^3\text{H}$ -CGS21680) por el compuesto de prueba se puede calcular mediante la siguiente ecuación.

[Ecuación 1]

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Cantidad de unión en presencia de medicamento} - \text{cantidad de unión no específica}}{\text{Cantidad total de unión} - \text{cantidad de unión no específica}}\right) \times 100$$

En la ecuación, la cantidad total de unión se refiere a la radiactividad unida de  $^3\text{H}$ -CGS21680 en ausencia del compuesto de prueba. La cantidad de unión no específica se refiere a la radiactividad unida de  $^3\text{H}$ -CGS21680 en presencia de 100 µmol/l de ciclopentiladenosina (CPA; Sigma). La cantidad de unión en presencia de medicamento se refiere a la radiactividad unida de  $^3\text{H}$ -CGS21680 en presencia del compuesto de prueba.

En la prueba anterior, el porcentaje de inhibición para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  a diferentes concentraciones del compuesto de prueba o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la concentración del compuesto de prueba a la que el compuesto de prueba inhibe la unión en 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) se pueden calcular al ajustar apropiadamente

la concentración del compuesto de prueba.

La constante de inhibición (valor de  $K_i$ ) del compuesto de prueba para la unión al receptor de adenosina  $A_{2A}$  se puede calcular según la siguiente ecuación.

[Ecuación 2]

$$5 \quad K_i = IC50/(1 + L/K_d)$$

En la ecuación, L indica la concentración de  $^3H$ -CGS21680 usada en la prueba y  $K_d$  es la constante de disociación de la  $^3H$ -CGS21680 usada en la prueba.

En lugar de  $^3H$ -CGS21680, por ejemplo, se puede usar  $^3H$ -SCH58261 [ $^3H$ -5-amino-7-(2-feniletíl)-2-(2-furil)pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina (sintetizada por GE healthcare bio-sciences)].

10 La afinidad del compuesto de prueba para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  se puede confirmar mediante la siguiente prueba.

(2) Prueba de unión al receptor de adenosina  $A_1$

La constante de inhibición (valor de  $K_i$ ) del compuesto de prueba para el receptor de adenosina  $A_1$  se puede calcular del mismo modo que en (1), usando los materiales posteriores.

15 Específicamente, por ejemplo, se usa membrana celular que expresa receptor  $A_1$  de rata (PerkinElmer) y, por ejemplo, se usa CHA [ $N^6$ -ciclohexiladenosina (PerkinElmer)] marcada con tritio como el compuesto marcado. Para la medida de la cantidad de unión no específica, se mide la radiactividad unida a  $^3H$ -CHA en presencia de, por ejemplo, 10  $\mu$ mol/l de DPCPX [1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina (Sigma)].

20 La afinidad del compuesto de prueba para el receptor de adenosina  $A_1$  se puede confirmar mediante la siguiente prueba.

Mediante las pruebas precedentes (1) y (2), se pueden confirmar las afinidades selectivas de los compuestos (I) a (VII) y similares para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ .

25 Se presentan posteriormente algunos de los ejemplos de las afinidades para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  según se determinan mediante la prueba precedente con los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo usados.

[Tabla 1]

Tabla 1

Compuesto número	Porcentaje de inhibición para la unión al receptor de adenosina $A_{2A}$ (unión a $^3H$ -CGS21680)
(IA)	75%*
(IB)	81%**

\*: Porcentaje de inhibición a 100 nmol/l de compuesto (IA)

\*: Porcentaje de inhibición a 1.000 nmol/l de compuesto (IB)

30 Ejemplo de prueba 2: Actividad de unión a receptor de adenosina (2)

(1) Prueba de unión a receptor de adenosina  $A_{2A}$  humano

La prueba se realiza según el método de, por ejemplo, Varani et al. [*British Journal of Pharmacology*, Vol. 117, p.1693 (1996)].

35 Específicamente, por ejemplo, receptores de adenosina  $A_{2A}$  recombinantes humanos se expresan en células HEK-293. Las membranas celulares de las células que expresan receptor se recogen y se prepara una suspensión de membranas celulares. Después de la dilución con tampón de Tris HCl, CGS-21680 marcada con tritio (50 mmol/l) y una solución del compuesto de prueba (solución en dimetilsulfóxido del compuesto de prueba) se añaden a la suspensión de membranas celulares para la unión a los receptores. Después de la reacción, la mezcla se somete a filtración rápida con succión usando papel de filtro de fibra de vidrio y se mide la radiactividad del papel de filtro de  
40 fibra de vidrio. De este modo, se puede determinar el porcentaje de inhibición del compuesto de prueba para la unión al receptor de adenosina  $A_{2A}$  (unión a  $^3H$ -CGS21680).

El porcentaje de inhibición se puede calcular mediante la siguiente ecuación.

[Ecuación 3]

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Cantidad de unión en presencia de medicamento} - \text{cantidad de unión no específica}}{\text{Cantidad total de unión} - \text{cantidad de unión no específica}}\right) \times 100$$

5 En la ecuación, la cantidad total de unión se refiere a la radiactividad unida de <sup>3</sup>H-CGS21680 en ausencia del compuesto de prueba. La cantidad de unión no específica se refiere a la radiactividad unida de <sup>3</sup>H-CGS21680 en presencia de 50 μmol/l de 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) o 100 μmol/l de CPA. La cantidad de unión en presencia de medicamento se refiere a la radiactividad unida de <sup>3</sup>H-CGS21680 en presencia del compuesto de prueba.

10 En la prueba anterior, el porcentaje de inhibición para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano a diferentes concentraciones del compuesto de prueba o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la concentración del compuesto de prueba a la que el compuesto de prueba inhibe la unión en 50% (IC<sub>50</sub>) se pueden calcular al ajustar apropiadamente la concentración del compuesto de prueba.

La constante de inhibición (valor de Ki) del compuesto de prueba para la unión al receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano se puede calcular según la siguiente ecuación.

[Ecuación 4]

15  $K_i = IC_{50}/(1 + L/K_d)$

En la ecuación, L indica la concentración de <sup>3</sup>H-CGS21680 usada en la prueba y K<sub>d</sub> es la constante de disociación de la <sup>3</sup>H-CGS21680 usada en la prueba.

En lugar de <sup>3</sup>H-CGS21680, por ejemplo, se puede usar <sup>3</sup>H-SCH58261

(2) Prueba de unión al receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano

20 La constante de inhibición (valor de Ki) del compuesto de prueba para el receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano se puede calcular del mismo modo que en (1), usando los materiales posteriores.

25 Específicamente, por ejemplo, se usan membranas celulares de CHO que expresan receptor de A<sub>1</sub> humano y, por ejemplo, se usa DPCPX marcada con tritio como el compuesto marcado. La cantidad de unión no específica se puede determinar al medir la radiactividad unida a <sup>3</sup>H-DPCPX en presencia de, por ejemplo, 100 μmol/l de R(-)-PIA((-)-N<sup>6</sup>-2-fenilisopropiladenosina). La afinidad del compuesto de prueba para el receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano se puede confirmar de este modo.

Mediante las pruebas precedentes (1) y (2), se pueden confirmar las afinidades selectivas de los compuestos (I) a (VII) y similares para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano.

30 (3) Afinidad del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo usados en la presente invención para receptor de adenosina humano

Algunos de los ejemplos de las afinidades de los compuestos (IIA) a (IID) para el receptor de adenosina A<sub>1</sub> humano y el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano se presentan posteriormente. Nótese que los resultados de prueba posteriores son los resultados de medidas realizadas por MDS Pharma Services Inc. según los métodos precedentes.

35 [Tabla 2]

Tabla 2 Afinidad para receptores de adenosina

Compuesto número	Porcentaje de inhibición para la unión al receptor de adenosina A <sub>2A</sub> humano (unión de <sup>3</sup> H-CGS21680)*	Porcentaje de inhibición para la unión al receptor de adenosina A <sub>1</sub> humano (unión de <sup>3</sup> H-DPCPX)*
(IIA)	92%	14%
(IIB)	98%	4%
(IIC)	88%	29%
(IID)	100%	28%

\*Porcentaje de inhibición a 100 nmol/l de compuesto

Las afinidades selectivas de los compuestos (IIA) a (IID) para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano se confirmaron mediante las pruebas precedentes.

Ejemplo de prueba 3: Efecto de vasoconstricción cerebral

5 Se anestesiaron perros mediante administración intravenosa de pentobarbital sódico, se desangraron mediante decapitación y se sometieron a craneotomía.

Las arterias basílicas se extirparon y se prepararon muestras anulares de músculo vascular cerebral que medían aproximadamente 2 mm de anchura. Cada muestra anular se fijó a una aguja para inyecciones (cortada en un trozo de 2 mm) con un hilo de seda. La aguja para inyecciones se fijó a un soporte instalado en un Easy Magnus Device (Modelo: UC-2; Kishimoto Medical Instruments) y la muestra se dejó estabilizar durante 60 minutos o más bajo una tensión de reposo de 0,2 g (1,96 mN) en una solución nutritiva a 37°C. El músculo liso vascular cerebral se relajó con 2 µl de una solución acuosa de 10 mmol/l de adenosina añadida al baño (2 ml) del Easy Magnus Device y el compuesto de prueba se añadió acumulativamente como una solución de 1 µl de 0,2 mmol/l de dimetilsulfóxido, una solución de 1 µl de 0,4 mmol/l de dimetilsulfóxido y una solución de 0,7 µl de 2 mmol/l de dimetilsulfóxido en este orden (grupo con compuesto de prueba añadido). Separadamente, del mismo modo que en el grupo con compuesto de prueba administrado, se añadió acumulativamente dimetilsulfóxido solo en lugar del compuesto de prueba (grupo con disolvente añadido). A continuación, se registró la contracción del músculo liso vascular cerebral en un registrador (Yokogawa Electric Corporation) desde un transductor (Nihon Kohden Corporation) conectado al soporte, al que estaba fijada la muestra, a través de un amplificador de presión de deformación (Nihon Kohden Corporation) (n = 6).

20 Se confirmó la relajación del músculo liso vascular cerebral extirpado mediante la adición de adenosina. El efecto de vasoconstricción cerebral se determinó como el porcentaje de inhibición (%) de la relajación inducida por adenosina del músculo liso vascular cerebral y se realizó una comparación entre el grupo con compuesto de prueba añadido y el grupo con disolvente añadido.

25 La prueba demuestra que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede suprimir la relajación cerebrovascular inducida por adenosina.

El resultado de la prueba precedente confirmaba que el grupo con compuesto añadido (IIC; 10 nmol/l) tenía un efecto supresor significativo (porcentaje de inhibición: 97,4 ± 1,8%) sobre el grupo con disolvente añadido (porcentaje de inhibición: 0,6 ± 7,6%). El efecto también se confirmaba, por ejemplo, en el compuesto (IB).

30 Por lo tanto, el resultado sugiere que los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tales como los compuestos (I) a (VII) y similares, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña.

Ejemplo de prueba 4: Efecto sobre el incremento del flujo sanguíneo cerebral mediante estimulación del nervio trigémino de rata anestesiada

35 La prueba se realizó según el método de Tsukahara et al. [*Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 14, P. 8 (2002)].

40 Ratas SD (macho, Charles River) fueron anestesiadas mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). La región cervical de cada rata se abrió y se insertó un catéter traqueal. Se insertó un catéter de medida de la presión sanguínea en la arteria femoral derecha. La rata se fijó a un instrumento estereotáxico (instrumento estereotáxico para ratas; Summit Medical) y la temperatura corporal se mantuvo a 37°C sobre una manta calentadora que mantenía la temperatura corporal (Modelo: CMA/150; Carnegie Medicine). Se usó un taladro eléctrico (Modelo: C-201; Urawa Kogyo) para formar una abertura craneal con un diámetro de 5 mm (coordenada central de la apertura craneal AP: -1,5, L: -1, H: -1,5) y se midió el flujo sanguíneo cerebral. Se usó un medidor de flujo Doppler láser (Modelo: ALF-2100; Advance) para la medida del flujo sanguíneo cerebral. Cada presión sanguínea media se registró en un registrador (Modelo: PE3066; Yokogawa Electric Corporation) a través de la medida desde un transductor de presión (Modelo: DX-312, Nihon Kohden Corporation) mediante un amplificador de la presión de deformación (Modelo: AP-612GA; Nihon Kohden Corporation), usando un sistema poligráfico (Modelo: RM6000; Nihon Kohden Corporation). La presión parcial de gas de sangre arterial (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) se midió usando un sistema de hemoanálisis portátil (Modelo: AVL-OPTI-CCA; Sysmex).

50 La porción distal del nervio trigémino se separó y se fijó a un electrodo bipolar de estimulación (hilo de wolframio, 5 mm de anchura). Una onda rectangular (30 Hz, 2-8 V) que mostraba el incremento máximo del flujo sanguíneo se fijó para la electroestimulación aplicada a través del nervio trigémino, usando un bioelectroestimulador (Modelo: SEN-3301; Nihon Kohden Corporation) y un aislador (Modelo: SS-201J; Nihon Kohden Corporation). La electroestimulación del nervio trigémino se aplicó durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos y el compuesto de prueba o el disolvente se aportó después de que el incremento del flujo sanguíneo estimulado se volviera estable. Se midieron los cambios en el flujo sanguíneo cerebral mediante electroestimulación después de 10, 20 y 30 minutos desde la administración y se compararon los efectos del compuesto de prueba y el disolvente.

Cuando el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de la presente invención se usaba como el compuesto de prueba, el incremento en el flujo sanguíneo cerebral intracraneal mediante la activación del nervio trigémino se suprimía en el grupo con compuesto de prueba administrado.

5 Se considera a partir de este resultado que los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tales como los compuestos (I) a (VII) y similares, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña.

Ejemplo de prueba 5: Efecto sobre la extravasación en la duramadre inducida por electroestimulación de nervio trigémino de rata anestesiada

10 Ratas SD (macho, Charles River) fueron anestesiadas mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). La porción distal del nervio trigémino se separó y se fijó a un electrodo bipolar de estimulación (hilo de wolframio, 5 mm de anchura). Después de 5 minutos desde la administración intravenosa de Evans Blue (10% p/v, 30 ml/kg; Sigma), el nervio trigémino se electroestimuló durante 30 segundos del mismo modo que en el Ejemplo de prueba 3. Después de una infusión transcárdica inmediata con solución salina fisiológica durante 5 minutos, la duramadre se extirpó y se pesó para encontrar el peso húmedo. El  
15 Evans Blue en la duramadre se extrajo con formamida (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 60°C durante 24 horas y la absorbancia a 625 nm se midió usando un espectrómetro de absorción (Modelo: Power Wave X; Bio-Tec-Instrument). La concentración de Evans Blue en el extracto se calculó a partir de la curva estándar creada a partir de una muestra estándar de Evans Blue y se compensó con el peso de la duramadre. El compuesto de prueba o el disolvente se aportó 30 minutos antes de la electroestimulación. La fuga de Evans Blue a la duramadre se comparó  
20 entre en grupo con compuesto de prueba administrado y el grupo con disolvente administrado.

Se demostró que la extravasación a la duramadre basada en la activación del nervio trigémino se puede suprimir en el grupo con compuesto de prueba administrado cuando el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  de la presente invención se usa como el compuesto de prueba.

25 Se considera a partir del resultado de prueba que los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tales como los compuestos (I) a (VII) y similares, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña.

Ejemplo de prueba 6: Efecto sobre la depresión cortical diseminada en rata anestesiada

30 La prueba se realizó usando el incremento repetido del flujo sanguíneo cerebral secundario por depresión cortical diseminada [*NeuroReport*, Vol. 17, p.1709 (2006)] como un índice. Existe un informe de que los fármacos preventivos de la migraña tienen efectos supresores sobre la depresión cortical diseminada [*Annals of Neurology*, Vol. 59, p.652 (2006)].

35 Ratas SD (macho, Charles River) fueron anestesiadas mediante administración intraperitoneal de pentobarbital sódico (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). La región cervical se abrió y se insertó un catéter traqueal. Se insertó un catéter de medida de la presión sanguínea en la arteria femoral derecha. La rata se fijó a un instrumento estereotáxico (instrumento estereotáxico para ratas; Summit Medical) y la temperatura corporal se mantuvo a 37°C sobre una manta calentadora que mantenía la temperatura corporal (Modelo: CMA/150; Carnegie Medicine). Se formaron dos aberturas craneales, cada una con un diámetro de aproximadamente 5 mm, sobre la corteza cerebral (una abertura craneal para medir el flujo sanguíneo cerebral; AP: -1,5, L: -1, H: -1,5 y una abertura craneal usada para añadir una solución de cloruro potásico; AP: -4,5, L: -1, H: -4,5). Se usó un medidor de flujo Doppler láser  
40 (Modelo: ALF-2100; Advance) para la medida del flujo sanguíneo cerebral. La presión sanguínea media se registró en un registrador de tipo pluma (Modelo: PE3066; Yokogawa Electric Corporation) a través de la medida desde un transductor de presión (Modelo: DX-312, Nihon Kohden Corporation) mediante un amplificador de la presión de deformación (Modelo: AP-612GA; Nihon Kohden Corporation), usando un sistema poligráfico (Modelo: RM6000; Nihon Kohden Corporation). La presión parcial de gas de sangre arterial (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) se midió usando un sistema de hemoanálisis portátil (Modelo: AVL-OPTI-CCA; Sysmex).

45 Después de la adición de una solución de cloruro potásico (2 mol/l, 0,01 ml) a través de la abertura craneal, se midieron los cambios en el flujo sanguíneo cerebral a lo largo de un período de 30 min. para evaluar la depresión cortical diseminada. El compuesto de prueba o el disolvente se administró 30 minutos antes de la adición de cloruro potásico. La influencia sobre el incremento repetido del flujo sanguíneo cerebral se comparó entre el grupo con compuesto de prueba administrado y el grupo del disolvente.  
50

Se demostró que el incremento repetido del flujo sanguíneo cerebral se puede suprimir en el grupo con compuesto de prueba administrado cuando el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se usa como el compuesto de prueba.

55 Se considera a partir del resultado de la prueba que los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tales como los compuestos (I) a (VII) o similares, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, son eficaces como agentes preventivos para la migraña.

También se considera a partir del resultado de la prueba que no se desarrolla resistencia a fármacos por la administración repetida de los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tales como los compuestos (I) a (VII) o similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención o que se divulgan en la presente memoria se pueden administrar solos. Sin embargo, habitualmente, los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente  
10 invención o que se divulgan en la presente memoria se proporcionan preferiblemente en diversas preparaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden usar para animales y seres humanos.

Las preparaciones farmacéuticas según la presente invención o que se divulgan en la presente memoria pueden contener como el ingrediente activo un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo bien solo o bien como una mezcla con cualquier  
15 otro ingrediente activo terapéutico. Por otra parte, estas preparaciones farmacéuticas se preparan al mezclar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes, excipientes o similares) y a continuación someter la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos.

En cuanto a la vía de administración, se prefiere seleccionar la vía más eficaz de administración para el tratamiento. Ejemplos de la vía de administración incluyen la administración oral y la administración parenteral, por ejemplo, tal  
20 como administración intravenosa, nasal y por inhalación.

Ejemplos de forma de dosificación incluyen comprimidos, inyecciones, preparaciones nasales, inhalaciones y similares.

Formas de dosificación adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, se pueden preparar al usar excipientes tales como lactosa, desintegrantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato magnésico  
25 o aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, o similares.

Formas de dosificación adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, se pueden preparar al usar diluyentes o disolventes tales como una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de salmuera y solución de glucosa, o similares.

La preparación nasal se puede preparar como una preparación en solución, por ejemplo, al añadir el ingrediente activo a agua purificada estéril con un componente o componentes opcionales incluyendo, por ejemplo, agentes de tonicidad tales como cloruro sódico, antisépticos tales como un éster de ácido *p*-hidroxibenzoico, agentes  
30 tamponadores tales como un tampón de fosfato, o similares. Alternativamente, la preparación nasal se puede preparar como una preparación en suspensión al mezclar el ingrediente activo con un dispersante o dispersantes tales como polietilenglicol 400, o similares, o como una preparación en polvo al mezclar el ingrediente activo con un  
35 vehículo o vehículos tales como hidroxipropilcelulosa con un componente o componentes opcionales incluyendo, por ejemplo, una base o bases adherentes para la mucosa tales como Carbopol, o similares.

Las inhalaciones se pueden preparar al combinar el ingrediente activo, en una forma bien de polvo o bien líquida, en un aerosol o aerosoles o vehículo o vehículos de inhalación y al cargar la mezcla en un inhalador o inhaladores, por ejemplo, tal como un inhalador o inhaladores, un nebulizador o nebulizadores o un inhalador o inhaladores de polvo  
40 seco de dosis medidas. Se puede usar una amplia gama de aerosoles de inhalación conocidos convencionalmente, incluyendo, por ejemplo, un gas clorofluorocarbonado tal como CFC-11; un gas CFC alternativo tal como HFA-227; un gas hidrocarbonado tal como propano, isobutano y *n*-butano; éter dietílico; un nitrógeno gaseoso; un dióxido de carbono gaseoso y similares. Se puede usar una amplia gama de vehículos conocidos convencionalmente,  
45 incluyendo, por ejemplo, azúcares, alcoholes sacáricos, aminoácidos y similares. Los ejemplos preferidos incluyen lactosa, D-manitol y similares.

Las dosis y las frecuencias de administración de los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención o que se divulgan en la presente memoria pueden variar dependiendo de la forma de dosificación, la edad y el peso corporal de un paciente, la naturaleza o la gravedad del síntoma que se va a tratar, o similares. En la administración  
50 oral, en general, una dosis de 0,001 a 1.000 mg, preferiblemente, de 0,05 a 100 mg, se administra a un paciente adulto una o varias veces al día. En la administración parenteral tal como la administración intravenosa, la administración nasal y la inhalación, en general, una dosis de 0,001 a 1.000 mg, preferiblemente, de 0,01 a 100 mg, se administra a un paciente adulto una o varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían por las diversas condiciones descritas anteriormente.

55 La presente invención, incluyendo los agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura y el agente para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña con aura, tiene un efecto terapéutico y/o preventivo superior para una cefalea tal como migraña con aura. Además, según se describe anteriormente, los compuestos que tienen una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, incluyendo, por ejemplo, los

compuestos (I) a (VII) y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en combinación con uno o más de otros componentes farmacéuticos.

Ejemplos de otros componentes farmacéuticos usados en combinación incluyen medicamentos conocidos útiles como, por ejemplo, agentes terapéuticos y/o preventivos para la cefalea, por ejemplo, tal como la migraña (5 *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 112, p.199-212). Ejemplos específicos incluyen agonistas de 5-HT<sub>1</sub> [por ejemplo, triptanos tales como almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano y zolmitriptano; agonistas de 5-HT<sub>1D</sub> tales como PNU-109291 y PNU-142633; agonistas de 5-HT<sub>1F</sub> tales como LY334370; y similares], agonistas de ácido  $\gamma$ -aminobutírico [por ejemplo, tales como valproato y divalproex], antagonistas de dopamina [por ejemplo, tales como droperidol y loxapina], moduladores de glutamato [por ejemplo, antagonistas de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)/ácido caínico (KA) no selectivos (antagonistas de AMPA/KA no selectivos) tales como LY293558 y E2007; moduladores del receptor de glutamato metabotrópico tales como ADX-10059; antagonistas de NR<sub>2B</sub> tales como CP-101,606; antagonistas del sitio de glicina tales como ZD9379; y similares], agonistas del receptor de adenosina A<sub>1</sub> [por ejemplo, tales como GR79236], antagonistas del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) [por ejemplo, tales como BIBN4096BS y MK-0974], inhibidores de óxido nítrico (NO) sintasa [por ejemplo, tales como hidrocloreuro de N<sup>G</sup>-metil-L-arginina (546C88) y GW-274150], moduladores del receptor de vainilloides [por ejemplo, tales como capsaicina, civamida y zucapsaicina], agonistas del receptor de somatostatina, moduladores de angiotensina [por ejemplo, inhibidores del receptor de angiotensina II (AT)-1 tales como candesartán; inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (ACE) tales como lisinopril; y similares], antidepresivos [por ejemplo, tales como amitriptilina, venlafaxina, mirtazapina, milnaciprán y duloxetina], fármacos antiepilépticos [por ejemplo, gabapentinoides tales como gabapentina y pregabalina; topiramato; Srx-502; zonisamida; locosamida; y similares], bloqueadores de canales del calcio [por ejemplo, tales como verapamilo, flunaricina, lomericina y nimodipina], acetaminofenos, isometeptanos, alcaloides del cornezuelo del centeno [por ejemplo, tales como ergotamina y dihidroergotamina], fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) [por ejemplo, tales como aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, 25 cetoprofeno, ácido mefenámico, naproxeno, rofecoxib, ácido tolfenámico y nimesulida], moduladores de receptores adrenérgicos [por ejemplo, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos tales como clonidina y tizanidina; bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos tales como atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol; y similares], antagonistas de 5-HT<sub>2</sub> [por ejemplo, tales como metisergida y pizotifeno], agonistas de receptores sigma ( $\sigma$ R1) [por ejemplo, tales como dextrometorfano, carbetapentano y 4-IBP], moduladores de corrientes de K, potenciadores de canales de cloruro [por ejemplo, tales como BTS72664], moduladores de hemicanales de conexina [por ejemplo, tales como NSAID de fenamato], magnesio, riboflavina, coenzima Q10, toxina botulínica, tonaberast, fármacos antiinflamatorios esteroideos [por ejemplo, tales como dexametasona], moduladores del receptor de acetilcolina [por ejemplo, tales como donepecilo] y similares.

La forma de dosificación del compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuando se usa en combinación con otro componente o componentes farmacéuticos no está particularmente limitada, con la condición de que (a) el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) otro componente o componentes farmacéuticos se combinen en el momento de la administración. Por ejemplo, los 40 componentes (a) y (b) se pueden usar como un solo agente (agente de combinación) o como una combinación de más de una preparación, con la condición de que estos agentes se preparen para contener estos componentes. Cuando se administran como una combinación de más de una preparación, las preparaciones se pueden administrar al mismo tiempo o separadamente con un espacio de tiempo. Preferiblemente, estas preparaciones se usan en la forma de, por ejemplo, comprimidos, inyecciones, preparaciones nasales, inhalaciones, o similares. Por otra parte, 45 estas preparaciones se preparan usando cualquier método bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos, como anteriormente.

Cuando se administra como una combinación de más de una preparación, por ejemplo, (a) un primer componente que contiene el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) un segundo 50 componente que contiene otro componente o componentes farmacéuticos se puede preparar separadamente en un estuche y se puede administrar al mismo sujeto en la misma vía o en vías diferentes al mismo tiempo o con un espacio de tiempo, usando el estuche.

El estuche se proporciona en la forma de uno o más recipientes (por ejemplo, viales, bolsas o similares) con contenido, de modo que los componentes del primer y el segundo contenido se puedan administrar en diferentes 55 vías (por ejemplo, tubos o similares) o en la misma vía. El material, la conformación u otras variables de los recipientes no están particularmente limitados, con la condición de que, por ejemplo, los componentes del contenido de los recipientes no sufran cambios en la respuesta a la temperatura externa o la luz, o los componentes químicos no disuelvan los recipientes durante el almacenamiento. Específicamente, el estuche puede ser para comprimidos, inyecciones, preparaciones nasales, inhalaciones o similares.

60 Cuando el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa en combinación con otro componente o componentes farmacéuticos, (a) el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva

5 para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) otro componente o componentes farmacéuticos se pueden administrar al mismo tiempo o separadamente con un espacio de tiempo. Las dosis varían dependiendo de combinaciones de diferentes factores tales como el sujeto de la administración, la vía de administración, el trastorno y el componente farmacéutico y similares y se deben decidir según las dosis usadas en el entorno clínico.

10 Por ejemplo, en la administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, en general, (a) el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) otro componente o componentes farmacéuticos se dan en las dosis de 0,001 a 1.000 mg y de 0,01 a 3.000 mg, preferiblemente de 0,05 a 1.000 mg y de 0,1 a 3.000 mg, más preferiblemente de 0,05 a 100 mg y de 0,1 a 3.000 mg, aún más preferiblemente de 0,5 a 100 mg y de 0,1 a 3.000 mg, respectivamente, a un paciente adulto una o varias veces al día, bien al mismo tiempo o bien separadamente con un espacio de tiempo.

15 Además, por ejemplo, en la administración parenteral en la forma de, por ejemplo, inyecciones, en general, (a) el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) otro componente o componentes farmacéuticos se dan en las dosis de 0,001 a 1.000 mg y de 0,001 a 3.000 mg, preferiblemente de 0,001 a 500 mg y de 0,01 a 3.000 mg, más preferiblemente de 0,01 a 300 mg y de 0,01 a 3.000 mg, aún más preferiblemente de 0,01 a 100 mg y de 0,01 a 3.000 mg, respectivamente, a un paciente adulto una vez o varias veces al día, bien al mismo tiempo o bien separadamente con un espacio de tiempo.

20 Las dosis y las frecuencias de administración de (a) el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina  $A_{2A}$ , tal como los compuestos (I) a (VII) o similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) otro componente o componentes farmacéuticos no se limitan a los ejemplos precedentes, debido a que las dosis y las frecuencias de administración se fijan apropiadamente dependiendo de la eficacia de los ingredientes activos, la forma de dosificación, la edad y el peso corporal de un paciente, el síntoma y similares.

25 Lo siguiente describe más específicamente la presente invención por medio de Ejemplos. Sin embargo, se debe apuntar que el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes Ejemplos.

### Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Comprimido (Compuesto IB)

30 Se preparan comprimidos que tienen los siguientes ingredientes según el modo convencional. Compuesto IB (40 g), lactosa (286.8 g) y almidón de patata (60 g) se mezclan y a continuación se añade a esto una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa según el modo convencional, se granula y se seca para formar gránulos para la formación de comprimidos. Después de añadir a esto 1,2 g de estearato magnésico seguido por mezclado, la mezcla se troquea con una máquina para formar comprimidos que tiene un troquel que mide 8 mm de diámetro (Modelo RT-15; Kikusui) para obtener comprimidos (que contienen 20 mg de un ingrediente activo por comprimido).

35

[Tabla 3]

Tabla 3

Formulación	Compuesto IB	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo 2

40 Comprimido (Compuesto IIC)

Se preparan comprimidos que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 1.

[Tabla 4]

Tabla 4

Formulación	Compuesto IIC	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo de referencia 3

Comprimido (Compuesto IIIA)

- 5 Se preparan comprimidos que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 1.

[Tabla 5]

Tabla 5

Formulación	Compuesto IIIA	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo de referencia 4

- 10 Comprimido (Compuesto VA)

Se preparan comprimidos que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 1.

[Tabla 6]

Tabla 6

Formulación	Compuesto VA	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg
		200 mg

- 15 Ejemplo de referencia 5

Inyección (Compuesto IA)

- 20 Se preparan inyecciones que tienen los siguientes ingredientes según el modo convencional. Se añade Compuesto IA (1 g) a agua destilada para inyección seguido por mezcladura. Después de ajustar el pH de la mezcla hasta 7 al añadir a la misma ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido sódico, el volumen total se ajusta hasta 1.000 ml con agua destilada para inyección. La mezcla resultante se carga asépticamente a viales de vidrio en porciones

de 2 ml para obtener inyecciones (que contienen 2 mg de un ingrediente activo por vial).

[Tabla 7]

Tabla 7

Formulación	Compuesto IA	2 mg
	Ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
	Solución acuosa de hidróxido sódico	Cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
		2,00 ml

Ejemplo de referencia 6

5 Inyección (Compuesto IIA)

Se preparan inyecciones que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 5.

[Tabla 8]

Tabla 8

Formulación	Compuesto IIA	2 mg
	Ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
	Solución acuosa de hidróxido sódico	Cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
		2,00 ml

Ejemplo de referencia 7

10 Inyección (Compuesto IV)

Se preparan inyecciones que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 5.

[Tabla 9]

Tabla 9

Formulación	Compuesto IV	2 mg
	Ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
	Solución acuosa de hidróxido sódico	Cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
		2,00 ml

15 Ejemplo de referencia 8

Inyección (Compuesto VI)

Se preparan inyecciones que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 5.

[Tabla 10]

Tabla 10

Formulación	Compuesto VI	2 mg
	Ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
	Solución acuosa de hidróxido sódico	Cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
		2,00 ml

Ejemplo de referencia 9

Preparación nasal (Compuesto IB)

- 5 Se preparan preparaciones nasales que tienen los siguientes ingredientes según el modo convencional. Se añaden Compuesto IB (10 mg) y cloruro sódico (0,9 g) a aproximadamente 80 ml de agua purificada estéril y se disuelven en la misma mediante agitación intensa. A continuación, se añade a esto agua purificada estéril para alcanzar el volumen total 100 ml y para obtener preparaciones nasales. La mezcla resultante se carga en recipientes nasales en porciones de 1 ml para obtener preparaciones nasales (que contienen 0,1 mg de un ingrediente activo por recipiente).

[Tabla 11]

Tabla 11

Formulación	Compuesto IB	0,1 mg
	Cloruro sódico	9,0 mg
	Agua purificada estéril	Cantidad apropiada
		1,0 ml

Ejemplo 10

Preparación nasal (Compuesto IIC)

- 15 Se preparan preparaciones nasales que tienen los siguientes ingredientes del mismo modo que en el Ejemplo 9.

[Tabla 12]

Tabla 12

Formulación	Compuesto IIC	0,1 mg
	Cloruro sódico	9,0 mg
	Agua purificada estéril	Cantidad apropiada
		1,0 ml

Ejemplo de referencia 11

- 20 Preparación nasal (Compuesto VII)

Se preparan preparaciones nasales que tienen los siguientes ingredientes según el modo convencional. Se añaden hidroxipropilcelulosa (49 g) y carboximetilcelulosa (49 g) al compuesto VII (2 g) y la mezcla se mezcla a fondo. La mezcla en polvo resultante se carga en recipientes nasales en porciones de 1 g para obtener preparaciones nasales (que contienen 0,1 g de un ingrediente activo por recipiente).

25

[Tabla 13]

Tabla 13

Formulación	Compuesto VII	0,02 g
	Hidroxipropilcelulosa	0,49 g
	Carboximetilcelulosa	0,49 g
		1,00 g

Ejemplo de referencia 12

Inhalación de polvo seco (Compuesto IB)

- 5 El compuesto IB (10 g) se pulveriza bajo la presión de aire de 5 kg/cm<sup>2</sup> a una velocidad de alimentación de 1,5 g/min, usando un molino de chorro (A-OJET; Seishin Enterprise Co., Ltd.). El compuesto (I) pulverizado y lactosa (Pharmatose 325M; DMV) se mezclan a una relación en peso de 1:5 para obtener preparaciones de polvo seco.

[Tabla 14]

Tabla 14

Formulación	Compuesto (IB)	16,7 mg
	Lactosa	83,3 mg
		100 mg

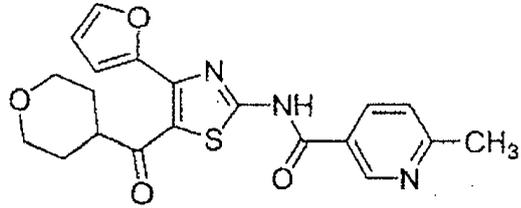
10

**Aplicabilidad industrial**

- 15 La presente invención puede proporcionar agentes terapéutico y/o preventivos para la migraña con aura que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; agentes terapéuticos y/o preventivos para la migraña con aura que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, que tiene una afinidad para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> 10 veces o más que para el receptor de adenosina A<sub>1</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y similares.

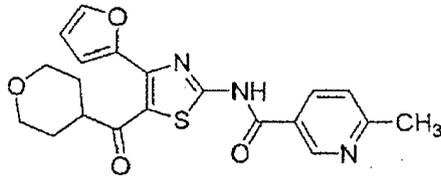
**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la migraña con aura, en el que el compuesto que tiene una actividad antagonista selectiva para el receptor de adenosina A<sub>2A</sub> es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIC):



( IIC )

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento y/o la prevención de la migraña con aura, en donde el compuesto es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIC):



( IIC )