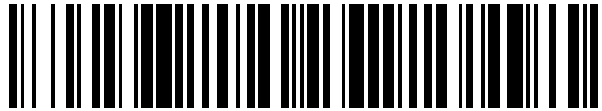


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 458**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2012 PCT/JP2012/066220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13002196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012 E 12803608 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2727594**

54 Título: **Compuestos de naftaleno para tratar el prurito**

30 Prioridad:

28.06.2011 JP 2011143283

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

15.03.2018

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP y
MARUHO CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OONO, RYOKO y
KIDO, HIROKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 659 458 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

Compuestos de naftaleno para tratar el prurito

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica (agente antipruriginoso) que es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel.

10 **Antecedentes en la técnica**

El prurito es un síntoma angustiante que puede empeorar la calidad de vida (CDV) tanto de los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica como de pacientes padecen enfermedades no relacionadas con la inflamación de la piel como el prurito cutáneo. Además, el comportamiento de rascado inducido por el prurito puede dar lugar a daños en la función de barrera de la piel, lesiones cutáneas secundarias y progresión de dicha enfermedad. Por lo tanto, la inhibición del prurito es un problema muy importante en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Aunque con frecuencia se prescribe un medicamento tal como un esteroide, un inmunosupresor, un agente antihistamínico o similar para el tratamiento de enfermedades como las anteriores, estos fármacos no son suficientemente eficaces para suprimir el prurito. Por lo tanto, se desea el desarrollo de medicamentos más efectivos.

Por otro lado, se sabe que un compuesto de naftaleno como ingrediente activo en la presente invención posee actividad inhibidora de PDE4 y, por lo tanto, el compuesto es útil como agente antiasmático, agente de tratamiento de dermatitis y similares (Bibliografía de patentes 1 y 2). Sin embargo, dichas técnicas anteriores ni divulgan ni sugieren si los compuestos de naftaleno como los anteriores inhiben de manera efectiva varios tipos de prurito tal como el de dermatitis atópica, psoriasis, prurito de la piel o prurigo crónico. Ha habido algunos informes de que algunos inhibidores de PDE4 son eficaces para suprimir el prurito asociado a enfermedades inflamatorias (bibliografía de patentes 3 y 4). Sin embargo, el mecanismo para suprimir el prurito sigue sin estar claro.

En esta situación, a lo largo de estudios intensivos, los presentes inventores encontraron que algunos compuestos de naftaleno específicos inhiben eficazmente el prurito inducido por reacciones inflamatorias y también el prurito que no es inducido por reacciones inflamatorias, y de ese modo han completado la presente invención.

35 **Documentos de la técnica anterior**

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: EP0748805A1

Bibliografía de patentes 2: WO2007/043426

40 Bibliografía de patentes 3: JP2005-47909

Bibliografía de patentes 4: WO99/020280

45 **Sumario de la invención**45 **Problemas a resolver por la invención**

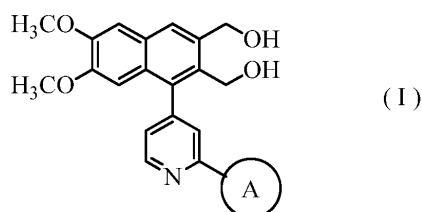
La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica (agente antipruriginoso) útil como agente para la profilaxis o el tratamiento del prurito (dermatitis atópica, psoriasis, prurito crónico, prurito cutáneo o similares) no inducido por reacciones inflamatorias de la piel.

50

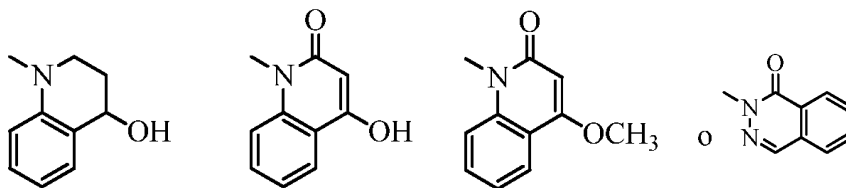
50 **Medios para resolver los problemas**

La presente invención proporciona

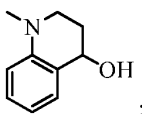
55 (1) una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o profilaxis del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel que comprende como ingrediente activo un compuesto de naftaleno de la siguiente fórmula (I):



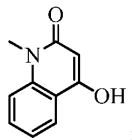
donde el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



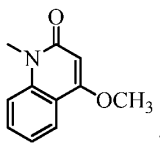
- 5 un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (2) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



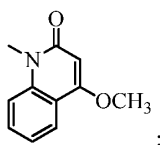
- 10 (3) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



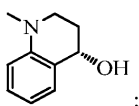
- 15 (4) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



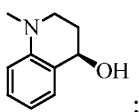
- 20 (5) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



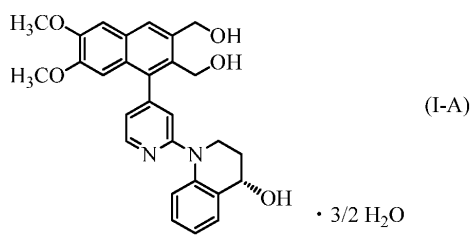
- 25 (6) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



- 30 (7) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) mencionada anteriormente en la que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:



- 35 (8) una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel que comprende como ingrediente activo un compuesto de la siguiente fórmula (IA):



- (9) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (8) descritas anteriormente que es un agente para el tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel;
- 5 (10) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (9) descrita anteriormente que es un agente para la profilaxis o el tratamiento del prurito;
- (11) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (1) descrita anteriormente que es un agente para la profilaxis o el tratamiento del prurigo crónico;
- 10 (12) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (10) descrita anteriormente en la que el prurito es aquel asociado a cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica/diálisis renal, presión sanguínea anormal, mal funcionamiento de la glándula tiroides, envejecimiento, cáncer, anemia, una enfermedad parasitaria, una enfermedad psiconeurológica, una enfermedad inducida por fármacos y/o embarazo, o prurito inducido por pruritógenos;
- 15 (13) la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la realización (9) descrita anteriormente que es un agente para inhibir el prurito resistente a un esteroide, un agente antiinflamatorio o un inmunosupresor;
- (16) un compuesto de naftaleno de la fórmula (I) anterior para su uso en la profilaxis o tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel que comprende administrar tópicamente una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del compuesto de naftaleno de la fórmula (I) anterior, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita;
- 20 (17) un compuesto de naftaleno de la fórmula (I) anterior, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel; y
- (18) uso de un compuesto de naftaleno de la fórmula (I) anterior, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento que se usa para la profilaxis o el
- 25 tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel.

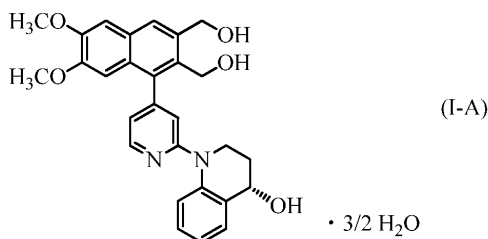
Efecto de la invención

- 30 La composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención muestra un excelente efecto inhibidor sobre el prurito inducido por diversas causas. Concretamente, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito que no está asociado a reacciones inflamatorias de la piel, tales como prurito asociado a cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica/diálisis renal, presión sanguínea anormal, mal funcionamiento de la glándula tiroides, envejecimiento, cáncer, anemia, una enfermedad parasitaria, una enfermedad psiconeurológica, una enfermedad inducida por fármacos y/o embarazo, o prurito inducido por un
- 35 pruritógeno como la histamina, y además es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito intratable asociado a prurigo crónico etc. Además, la composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención es útil para inhibir el prurito que es resistente a un medicamento convencional tal como un esteroide, un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un antihistamínico) o un inmunosupresor (por ejemplo, tacrólimus).
- 40 El compuesto (I), un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo de la presente invención incluye la ausencia de toxicidad o de una reacción adversa tal como estímulo local, fotosensibilización de la piel, acción depresora del sistema nervioso central (por ejemplo, efecto inhibidor sobre la actividad locomotora espontánea, etc.) al menos dentro de la dosis efectiva como agente antipruriginoso. La
- 45 composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención que comprende dicho compuesto, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo es útil desde un aspecto de seguridad.

Modalidades para realizar la invención

- 50 Cuando el compuesto (I) como ingrediente activo de la presente invención tiene un átomo o átomos de carbono asimétricos en su molécula, puede existir en la forma de un estereoisómero del mismo (diastereoisómeros, isómeros ópticos) debido a dicho átomo o átomos de carbono asimétricos, y el ingrediente activo de la presente invención también incluye uno de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos.
- 55 Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) anterior incluyen una sal de ácido inorgánico tal como un clorhidrato, un sulfato o un bromhidrato, o una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un fumarato, un oxalato, un metanosulfonato o un malato.

Una realización preferida del compuesto (I) como ingrediente activo de la presente invención puede ser un compuesto de la siguiente fórmula (IA):



5 La composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención muestra un excelente efecto inhibidor sobre el prurito inducido por diversas causas. Concretamente, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito que no está asociado a reacciones inflamatorias de la piel, tales como prurito asociado a cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica/diálisis renal, presión sanguínea anormal, mal funcionamiento de la glándula tiroides, envejecimiento, cáncer, anemia, una enfermedad parasitaria, una enfermedad psiconeurológica, una enfermedad inducida por fármacos y/o embarazo, o prurito inducido por un pruritígeno como la histamina, y además es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito intratable asociado a prurigo crónico etc. Además, la composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención es útil para inhibir que el prurito sea resistente a un medicamento convencional tal como un esteroide, un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un antihistamínico) o un inmunosupresor (por ejemplo, tacrólimus).

El compuesto (I), un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo de la presente invención se pueden obtener mediante un método conocido tal como el descrito en los documentos EP0748805A1 o WO2007/040240.

En la composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención, además del Compuesto (I), un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es un ingrediente activo, si se desea se pueden formular un aditivo para una preparación farmacéutica tal como un potenciador de la absorción, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente aromatizante, un agente dispersante, un humectante, un estabilizante, un antiséptico, un agente de suspensión, un tensioactivo y similares, solos o en combinación de dos o más como una mezcla.

Como potenciador de la absorción, se pueden mencionar, por ejemplo, un alcohol monohidroxilado que tiene 20 o menos átomos de carbono (alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol estearílico y similares), derivados de pirrolidona (2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona y similares), ureas (urea, tiourea y similares), ciclodextrinas (α -ciclodextrina y similares), mentol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, tioglicolato cálcico, limoneno y similares. La cantidad del potenciador de la absorción puede variar dependiendo de la forma de dosificación, los ingredientes de la base y similares, y en general, es deseablemente del 0,1% en peso o más, preferentemente del 0,3% en peso o más con el fin de producir de manera efectiva una acción potenciadora de la absorción, y deseablemente del 10% en peso o menos, preferentemente del 5% en peso o menos con el fin de reducir el efecto secundario.

Pueden mencionarse ejemplos específicos del agente de ajuste del pH, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y similares, una sal de metal de estos ácidos y similares. La cantidad del agente de ajuste del pH a formular puede variar dependiendo de la forma de dosificación, los ingredientes de la base y similares, y, en general, preferentemente se formula de manera que el pH de la preparación llegue de 4 a 8.

Pueden mencionarse ejemplos específicos del conservante o antiséptico, por ejemplo, ácido p-hidroxibenzoico, metilparabeno, clorobutanol, alcohol bencilico, p-hidroxibenzoato de metilo y similares.

Pueden mencionarse ejemplos específicos del agente aromatizante, por ejemplo, mentol, aceite de rosa, aceite de eucalipto, d-alcanfor y similares, y pueden mencionarse ejemplos específicos del agente dispersante, por ejemplo, metafosfato de sodio, polifosfato de potasio, ácido silícico anhídrido y similares.

Pueden mencionarse ejemplos específicos del humectante, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, sorbitol, lactato de sodio, hialuronato de sodio y similares, y pueden mencionarse ejemplos específicos del estabilizante, por ejemplo, hidrogenosulfito de sodio, tocoferol, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico y similares.

Pueden mencionarse ejemplos específicos del agente de suspensión, por ejemplo, polvo de tragacanto, polvo de goma arábiga, bentonita, carboximetilcelulosa sódica y similares, y pueden mencionarse ejemplos específicos del tensioactivo, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán tal como sesquioleato de sorbitán y similares, estearato de polioxilo y similares.

Como agente tópico se puede usar un agente antipruriginoso de la presente invención con el fin de administrarlo directamente en un área de dermatitis, y se puede mencionar una forma de dosificación del mismo, por ejemplo, una pomada, una crema, una loción, un linimento, una cataplasma, un yeso, un parche, un yeso duro, un gel, un líquido y similares.

5 Cuando la forma de dosificación mencionada anteriormente es una pomada o una crema, se puede usar una base oleaginosa o una base de emulsión como base.

10 Como base oleaginosa, se pueden mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo (un hidrocarburo que tiene de 12 a 32 átomos de carbono, parafina líquida, vaselina blanca, escualeno, escualano, plastibase y similares), un alcohol superior (un alcohol monohídrico alifático que tiene de 12 a 30 átomos de carbono tales como alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y similares), un ácido graso superior (un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 6 a 32 átomos de carbono tales como ácido palmítico y ácido esteárico), un éster de ácido graso superior (un éster de ácido graso tal como miristilpalmitato y estearato de estearilo; un éster de un ácido graso que tiene de 10 a 32 átomos de carbono tal como lanolina y cera de carnauba, y un alcohol monohidroxilado alifático que tiene de 14 a 32 átomos de carbono; un éster de un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono y glicerina, tal como monolaurato de glicerilo, y su producto hidrogenado, y similares), un glicol (etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), un aceite vegetal, un aceite animal y similares.

20 Como base de emulsión, se puede mencionar, por ejemplo, una base de aceite en agua, una base de agua en aceite, una base de suspensión y similares. Como base de aceite en agua, se puede mencionar, por ejemplo, una base preparada emulsionando o dispersando un componente tal como la lanolina, el propilenglicol, alcohol estearílico, vaselina, aceite de silicona, parafina líquida, monoestearato de glicerilo, polietilenglicol mencionados anteriormente y similares, en una fase acuosa en presencia o en ausencia de un tensioactivo, y similares. Como base de agua en aceite, se puede mencionar, por ejemplo, una base preparada añadiendo agua a un componente tal como vaselina, un alcohol alifático superior, parafina líquida y similares, en presencia de un tensioactivo no iónico, y emulsionar o dispersar la mezcla, y similares. Además, como base de suspensión, se puede mencionar, por ejemplo, una base acuosa preparada añadiendo un agente de suspensión tal como almidón, glicerina, una carboximetilcelulosa de alta viscosidad, un polímero de carboxivinilo y similares para preparar un gel y similares.

30 La composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención se puede preparar mediante un método convencional para la elaboración de una preparación tópica. Por ejemplo, se puede preparar una pomada o crema mezclando y amasando, emulsionando o suspendiendo materias primas de una base dependiendo de la forma de dosificación respectiva para preparar la base, añadiendo un ingrediente o ingredientes activos y varios tipos de aditivos, y mezclándolos en un mezclador tal como un mezclador de tornillo y similares.

40 La composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención puede usarse en cualquier forma de loción tal como una suspensión, emulsión y solución. Como base para la loción de tipo suspensión, se puede mencionar, por ejemplo, una mezcla de un agente de suspensión que incluye gomas tales como goma arábiga, goma de tragacanto y similares, celulosas tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares, arcillas tales como bentonita y similares con agua y similares. Como base para la loción de tipo emulsión, se pueden mencionar, por ejemplo, una base en la que están emulsionadas agua y una sustancia oleosa que incluye un ácido graso tal como ácido esteárico, ácido oleico y similares, un alcohol superior tal como alcohol estearílico, alcohol cetílico y similares. Como base para la loción de tipo solución, se puede mencionar, por ejemplo, agua y un alcohol tal como etanol, glicerina, propilenglicol y similares. La loción se puede preparar, por ejemplo, añadiendo varios componentes base al agua purificada, mezclando y agitando los mismos, y a continuación, añadiendo un ingrediente o ingredientes activos y un aditivo o aditivos a la mezcla, y sometiendo a filtración, si es necesario.

50 Como base para el linimento, se puede mencionar, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de oliva y similares, alcoholes tales como etanol, isopropanol y similares, o una mezcla de los anteriores con agua, y similares. El linimento se puede preparar, por ejemplo, disolviendo un ingrediente activo en la base, y añadiendo un aditivo o aditivos para una preparación a la mezcla si se desea y mezclándolo.

55 Como base para una cataplasma, se pueden mencionar, por ejemplo, polímeros solubles en agua tales como ácido poliacrílico, poli (alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona y similares. La cataplasma se puede preparar, por ejemplo, mezclando un ingrediente activo, la base y un aditivo o aditivos opcionalmente deseados para una preparación, calentándola y a continuación enfriándola.

60 Como base para el emplasto, parche o yeso duro, puede usarse, por ejemplo, un soporte tal como tela no tejida y similares, un elastómero tal como caucho natural, goma de isopreno y similares, un relleno tal como flor de zinc, óxido de titanio y similares, un agente adherente tal como una resina de terpeno y similares, un agente exfoliante tal como acetato de vinilo y similares, un agente suavizante tal como parafina líquida y similares, un agente antienviejecimiento tal como dibutilhidroxitolueno (BHT) y similares, en una combinación opcional de los mismos. El yeso, parche, yeso duro y similares se pueden preparar de manera convencional tal como un método de solución, un método de termocompresión y similares.

65

Como disolvente para la preparación del líquido, se puede mencionar, por ejemplo, agua, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, polietilenglicol (PEG400 y similares), propilenglicol, carbonato de propileno o una mezcla de los mismos, y similares. Además, dicho líquido puede usarse impregnando con él una gasa, un vendaje para heridas y similares.

5 La cantidad del ingrediente activo a formular en la preparación mencionada anteriormente puede variar dependiendo de una forma de la preparación, y, por ejemplo, en el caso de una pomada o una crema, es preferentemente del 0,0025 al 5% en peso, más preferentemente del 1,25 al 5% en peso, más preferentemente del 2,5 al 5% en peso, y en el caso de un líquido, es preferentemente de 0,1 a 200 mg/ml, más preferentemente de 0,1 a 50 mg/ml, y más preferentemente de 0,2 a 20 mg/ml.

Se puede determinar una dosis de la composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención dependiendo del tipo, sitio o gravedad, etc. del prurito, y la cantidad apropiada de la preparación mencionada anteriormente se puede aplicar, por ejemplo, tópicamente al área lesionada de una a varias veces por día.

Ejemplos

Experimento 1

[Efecto antipruriginoso del compuesto de ensayo en el modelo de rascado inducido por pruritógenos]
Método:

Con el fin de medir el comportamiento de rascado (recuentos de rascado), se implantó un imán cilíndrico (diámetro: 1 mm, longitud: 3 mm) en el peine de la extremidad posterior derecha de cada ratón (ratón hembra ICR, 6 semanas de edad; Charles River Laboratories, Japan Inc.) bajo anestesia al menos tres días antes de la prueba, y el vello de su cuello dorsal derecho fue retirado por una máquina de afeitar bajo anestesia el día antes de la prueba. Después de la administración tópica de una solución del compuesto de ensayo en acetona (solución al 3% en p/v de 1-[2-(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(dihidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno sesquihidratado, que en lo sucesivo se denomina Compuesto A, en acetona; 50 µl) o un vehículo (acetona; 50 µl) en la zona dorsal derecha del cuello de los ratones tratados anteriormente, estos ratones se pusieron en un aparato de ensayo (MicroAct, Neuroscience Inc.). Después de una hora de la administración de la solución mencionada anteriormente, se administró intradérmicamente al cuello dorsal derecho de cada ratón una solución (50 µl) de un pruritógeno en solución salina [histamina: 300 nmol/50 µl, U-46619 (nombre químico: ácido 9,11-didesoxi-9α,11α-metanoepoxiprosta-5Z,13E-dien-1-oico, Cayman Chemical Company): 10 nmol/50 µl, Compuesto 48/80 (Sigma): 3 µg/50 µl, serotonina (Sigma): 100 nmol/50 µl o Sustancia P (Peptide Institute Inc.): 300 nmol/50 µl] o solución salina. Inmediatamente después de la administración, el MicroAct midió el comportamiento de rascado (recuentos de rascado) durante 30 minutos.

Resultados:

Los resultados de las pruebas se muestran en las siguientes tablas 1 a 5.

Tabla 1

Grupo de ensayo	Pruritógeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (n = 10)	Ninguno (salino)	Ninguno	232	57	---
Grupo tratado con pruritógenos (n = 10)	histamina	Ninguno	712	120	**
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (n = 11)		Compuesto A	365	41	#
**: p <0,01 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)					
#: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con pruritógenos, prueba t de Student)					

Tabla 2

Grupo de ensayo	Pruritógeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (n = 13)	Ninguno (salino)	Ninguno	244	59	---
Grupo tratado con pruritógenos (n = 15)	U-46619	Ninguno	1667	174	**

Grupo de ensayo	Pruritígeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (n = 15)		Compuesto A	1069	163	#

** : p <0,01 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)
: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con pruritógenos, prueba t de Student)

Tabla 3

Grupo de ensayo	Pruritígeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (n = 15)	Ninguno (salino)	Ninguno	299	48	---
Grupo tratado con pruritógenos (n = 16)	Compuesto 48/80	Ninguno	741	61	**
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (n = 15)		Compuesto A	521	47	##

** : p <0,01 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)
: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con pruritógenos, prueba t de Student)

Tabla 4

Grupo de ensayo	Pruritígeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (n = 8)	Ninguno (salino)	Ninguno	303	91	---
Grupo tratado con pruritógenos (n = 10)	Serotonina	Ninguno	1699	273	**
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (n = 10)		Compuesto A	841	66	##

** : p <0,01 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)
: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con pruritógenos, prueba t de Student)

5

Tabla 5

Grupo de ensayo	Pruritígeno	Compuesto de ensayo	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
			Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (n = 13)	Ninguno (salino)	Ninguno	310	66	---
Grupo tratado con pruritógenos (n = 14)	Sustancia P	Ninguno	1074	93	**
Grupo tratado con el compuesto de ensayo (n = 15)		Compuesto A	777	93	#

** : p <0,01 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)
: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con pruritógenos, prueba t de Student)

Discusión:

- 10 Está claro que el Compuesto A como ingrediente activo de la presente invención inhibió significativamente el comportamiento de rascado inducido por un pruritígeno (recuentos de rascado) y por lo tanto dicho compuesto tiene una actividad antipruriginosa notable.

Experimento 2

15

[Efecto antipruriginoso del compuesto de ensayo en el modelo de rascado inducido por histamina]

Método:

- 20 Después de la administración tópica de una solución al 3% en p/v de un compuesto de ensayo o un compuesto de referencia como se describe en la siguiente Tabla 6 en acetona (50 µl) o un vehículo (acetona; 50 µl) en la zona

dorsal derecha del cuello de ratones hembra ICR pretratados de forma similar a como se describe en el Experimento 1, estos animales se pusieron en un aparato de ensayo (MicroAct). Después de una hora de la administración de dicha solución de compuesto o vehículo, se administró intradérmicamente una solución (50 µl) de histamina en solución salina (300 nmol/50 µl) o solución salina (50 µl) en la zona dorsal derecha del cuello de cada ratón.

5 Inmediatamente después de la administración, el MicroAct midió el comportamiento de rascado (recuentos de rascado) durante 30 minutos.
Resultados:

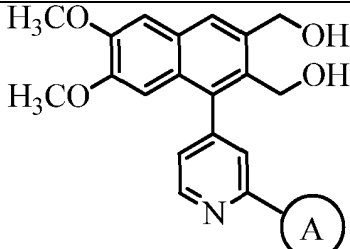
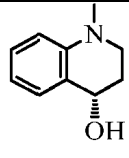
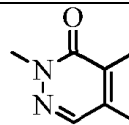
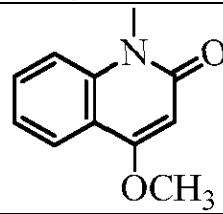
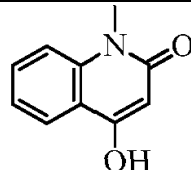
10 La tasa de inhibición del comportamiento de rascado de cada compuesto de ensayo se evaluó en términos de la siguiente fórmula basada en los recuentos de rascado en el grupo de ensayo en el que se administró cada solución de compuesto de ensayo seguida de administración de una solución de histamina en solución salina (recuentos de rascado en el grupo tratado con compuesto), y los recuentos de rascado en el grupo de ensayo en el que se administró un vehículo (acetona) seguido de la administración de una solución de histamina en solución salina (recuentos de rascado en el grupo tratado con vehículo).

15 La relación de la tasa de inhibición en el comportamiento de rascado de cada compuesto de ensayo a la del Compuesto A se calculó como actividad antipruriginosa (%). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 7. Para referencia, la actividad inhibidora de PDE4 de cada compuesto (CI₅₀) que se midió de una manera convencional también se muestra en dicha Tabla.

20

$$\text{Tasa de inhibición en el comportamiento de rascado (\%)} = \frac{\text{Recuento de rascado en el grupo tratado con vehículo} - \text{Recuento de rascado en el grupo tratado con compuesto}}{\text{Recuento de rascado en el grupo tratado con vehículo}} \times 100$$

Tabla 6

		
Compuesto de ensayo		Anillo A
Compuesto A		 sesquihidratado
Compuesto B		
Compuesto C		
Compuesto D		

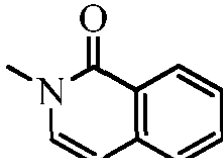
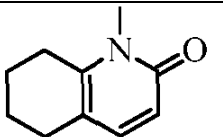
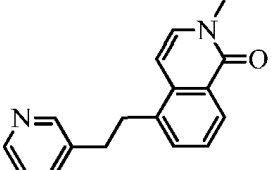
		Anillo A
Compuesto de referencia	Compuesto de referencia 1	
	Compuesto de referencia 2	
	Compuesto de referencia 3	

Tabla 7

Compuesto de ensayo	Actividad antipruriginosa (%)	Actividad inhibidora de PDE4 (Cl ₅₀ ; μM)
Compuesto A	100	0,003
Compuesto B	154	0,001
Compuesto C	116	0,002
Compuesto D	80	0,002
Compuesto de referencia 1	14	0,001
Compuesto de referencia 2	-20	0,003
Compuesto de referencia 3	-36	0,0001

5 Discusión:

Aunque cada compuesto de A, compuesto B, compuesto C y compuesto D como ingrediente activo de la presente invención mostró un notable efecto antipruriginoso en el modelo de rascado inducido por histamina, dicho efecto del compuesto de referencia 1, 2 o 3 fue muy débil o no se observó.

10

Experimento de referencia 3

[Evaluación de la eficacia y seguridad del compuesto de ensayo en un modelo animal]

15 (1) [Actividad antipruriginosa del compuesto de ensayo en el modelo de rascado inducido por histamina]

Método:

Después de la administración tópica de una solución (50 μl) de compuesto de ensayo (solución del 0,3 al 3% en p/v de Compuesto A en acetona, o una solución de cipamfilina del 0,03 al 0,3% en p/v en acetona) o un vehículo (acetona; μl) en la zona dorsal derecha del cuello de ratones hembra ICR tratados de forma similar a como se describe en el Experimento 1, estos animales se pusieron en un aparato de ensayo (MicroAct). Después de una hora de la administración de dicha solución o vehículo de ensayo, se administró por vía intradérmica una solución (50 μl) de histamina en solución salina (300 nmol/50 μl) o solución salina (50 μl, grupo de control) en la zona dorsal derecha del cuello de cada ratón. Inmediatamente después de la administración, el aparato de ensayo (MicroAct) midió el comportamiento de rascado (recuentos de rascado) durante 30 minutos. Los resultados del experimento se muestran en la siguiente Tabla 8.

20

25

(2) [Efecto del compuesto de ensayo sobre la actividad locomotora espontánea]

30 Método:

Se administró la misma solución (50 μl) de compuesto de ensayo o un vehículo (50 μl) como se describe en el apartado (1) mencionado anteriormente en la zona dorsal derecha del cuello de ratones hembra ICR tratados de forma similar a como se describe en el Experimento 1. Después de una hora de la administración de la solución del compuesto de ensayo o vehículo, estos animales se pusieron en un aparato para medir la actividad locomotora espontánea (SCANET, Melquest Ltd.), y se midió su actividad locomotora durante 30 minutos.

35

Resultados:

Los resultados de la medición se muestran en la siguiente Tabla 9.

Tabla 8

Grupo de ensayo	n	Recuentos de rascado (golpes/30 min.)		
		Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control	12	265	57	---
Grupo tratado con histamina		641	85	##
Compuesto A (0,3%) + grupo tratado con histamina		634	64	NS
Compuesto A (1%) + grupo tratado con histamina		611	67	
Compuesto A (3%) + grupo tratado con histamina		314	36	**
Grupo de control	8	255	51	---
Grupo tratado con histamina		524	94	#
Cipamfilina (0,03%) + grupo tratado con histamina		579	100	NS
Cipamfilina (0,1%) + grupo tratado con histamina		369	156	
Cipamfilina (0,3%) + grupo tratado con histamina		130	48	*

##: p <0,01, #: p <0,05 (en comparación con el grupo de control, prueba t de Student)
 **: p <0,01, *: p <0,05 (en comparación con el grupo tratado con histamina, prueba de Dunnett)
 NS: No significativa (en comparación con el grupo tratado con histamina, prueba de Dunnett)

5

Tabla 9

Grupo de ensayo	n	Actividad locomotora espontánea (recuentos/30 min.)		
		Media	Error típico	Análisis estadístico
Grupo de control (grupo tratado con vehículo)	12	6311	551	---
Grupo tratado con Compuesto A (0,3%)		5814	761	NS
Grupo tratado con Compuesto A (1%)		5779	457	
Grupo tratado con Compuesto A (3%)		6260	403	
Grupo de control (grupo tratado con vehículo)		8	7037	425
Grupo tratado con Cipamfilina (0,03%)	6760		627	NS
Grupo tratado con Cipamfilina (0,1%)	5308		599	
Grupo tratado con Cipamfilina (0,3%)		4924	605	*

*: p <0,05 (en comparación con el grupo de control, prueba de Dunnett)
 NS: No significativo (en comparación con el grupo de control, prueba de Dunnett)

Discusión:

10 Un ingrediente activo de la presente invención (Compuesto A) no mostró un efecto reductor de la actividad locomotora espontánea a una dosis que produce un efecto antipruriginoso (3% en p/v). Por otro lado, un inhibidor de PDE4 cipamfilina mostró un efecto reductor de la actividad locomotora espontánea significativo a una dosis que produce un efecto antipruriginoso (0,3% en p/v). Estos resultados demuestran que el agente antipruriginoso de la presente invención que comprende como ingrediente activo el Compuesto A es un medicamento con bajo riesgo de acción depresora del sistema nervioso central (reacciones adversas al fármaco).

15

Experimento de referencia 4

[Efecto antipruriginoso del compuesto de ensayo en el modelo de dermatitis crónica inducida por oxazolona]

20 Se implantó un imán para la medición en una parte del empeine de la extremidad posterior derecha del ratón macho BALB/c (alimentado durante una semana a partir de las cinco semanas de edad; Charles River Laboratories, Japan Inc.) bajo anestesia, y el mismo día se llevó a cabo la sensibilización mediante la administración tópica de una solución al 0,5% en p/v (10 µl) de oxazolona en acetona respectivamente en ambos lados de la aurícula de la oreja derecha del animal (día de sensibilización). En cada punto del 7º, 9º, 11º, 14º y 16º días contados desde el día
 25 después de la sensibilización (1º día), cada ratón se expuso mediante administración tópica de una solución de 10 µl del compuesto de ensayo [acetona (grupo tratado con vehículo), solución de oxazolona al 0,25% en p/v en acetona (grupo tratado con oxazolona), o un compuesto de ensayo solubilizado en Solución de oxazolona al 0,25% en p/v en acetona (grupo tratado con compuesto de ensayo)] en ambos lados de la aurícula de la oreja derecha del animal para producir reacciones inflamatorias. Inmediatamente después de la administración, el MicroAct midió el comportamiento de rascado (recuentos de rascado) durante dos horas. El grosor de la aurícula de la oreja derecha de cada ratón se midió mediante un medidor de espesor antes y 24 horas después de la administración tópica de cada solución de compuesto de ensayo. Mientras tanto, los compuestos de ensayo usados en el experimento se muestran en la siguiente Tabla 10. El porcentaje descrito en la Tabla significa "% en p/v".

35

Tabla 10

Compuesto de ensayo	Nombre del compuesto
Ingrediente activo de la presente invención	Compuesto A (1%)

Compuesto de ensayo	Nombre del compuesto
Compuesto de referencia 1	Tacrólimus (0,1%)
Compuesto de referencia 2	Dexametasona (0,01%)

Resultados:

5 Los resultados de la medición del grosor de la aurícula de la oreja derecha del ratón y el comportamiento de rascado (recuentos de rascado) se muestran en las siguientes Tablas 11 y 12, respectivamente.

Tabla 11

Compuesto de ensayo (grupo de ensayo)	Espesor de la aurícula de la oreja (media; mm)										
	Día de sensibilización	7º día	8º día	9º día	10º día	11º día	12º día	14º día	15º día	16º día	17º día
Vehículo	0,27	0,27	0,28	0,27	0,28	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Oxazolona	0,27	0,35 ##	0,62 ##	0,49 ##	0,61 ##	0,60 ##	0,79 ##	0,71 ##	0,93 ##	1,00 ##	1,20 ##
Tacrólimus	0,27	0,35	0,58	0,41 **	0,49 **	0,49 **	0,57 **	0,52 **	0,73 **	0,65 **	0,71 **
Dexametasona	0,27	0,35	0,46 **	0,40 **	0,45 **	0,43 **	0,54 **	0,49 **	0,55 **	0,54 **	0,64 **
Compuesto A	0,27	0,35	0,44 **	0,39 **	0,46 **	0,44 **	0,48 **	0,44 **	0,54 **	0,47 **	0,50 **

##: p <0,01 (en comparación con el grupo de vehículo; prueba t de Student)
**: p <0,01 (en comparación con el grupo de oxazolona; prueba de Dunnett)

Tabla 12

Compuesto de ensayo (grupo de ensayo)	Recuentos de rascado (golpes/2 h) (Media ± error típico)				
	7º día	9º día	11º día	14º día	16º día
Vehículo	230 ± 38	127 ± 39	192 ± 32	270 ± 55	122 ± 17
Oxazolona	2161 ± 139 (##)	2412 ± 402 (##)	1540 ± 310 (##)	2466 ± 338 (##)	2520 ± 464 (##)
Tacrólimus	1130 ± 135 (**)	1655 ± 231	990 ± 148	1023 ± 148 (**)	2164 ± 324
Dexametasona	1663 ± 144 (*)	1845 ± 442	1274 ± 296	1791 ± 354	2211 ± 430
Compuesto A	931 ± 135 (**)	664 ± 99 (**)	577 ± 77 (*)	863 ± 122 (**)	959 ± 166 (*)

##: p <0,01 (en comparación con el grupo de vehículo; prueba t de Student)
**: p <0,01, *: p <0,05 (en comparación con el grupo de oxazolona; prueba de Dunnett)

10

Discusión:

15 Como se muestra más arriba, aunque se observó que cada compuesto de ensayo inhibe la inflamación para el 16º día, se observó que solamente el compuesto A produce un efecto inhibitor sobre los recuentos de rascado (efecto antipruriginoso) entre los compuestos de ensayo. Estos resultados sugieren que el Compuesto A tiene una actividad inhibidora del prurito para la que un inmunosupresor como el tacrólimus o un esteroide como la dexametasona apenas es efectivo (por ejemplo, prurito que no está asociado a reacciones inflamatorias de la piel).

20

Aplicabilidad industrial

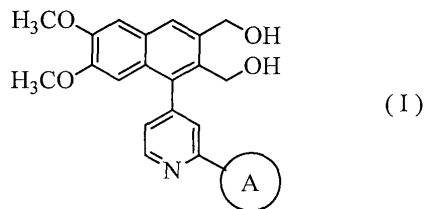
25 Una composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención muestra un efecto excelente en el que, por este medio, puede inhibirse el prurito inducido por diversas causas, que incluyen el prurito no inducido por ninguna reacción inflamatoria. Dicho agente antipruriginoso es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito asociado a enfermedad inflamatoria de la piel que incluye dermatitis atópica y psoriasis (el prurito asociado a reacciones inflamatorias), y también es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito que no está asociado a reacciones inflamatorias de la piel, tales como prurito asociado a cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica/diálisis renal, presión arterial anormal, mal funcionamiento de la glándula tiroides, envejecimiento, cáncer, anemia, una enfermedad parasitaria, una enfermedad psiconeurológica, una enfermedad inducida por fármacos y/o embarazo, o prurito inducido por un pruritígeno tal como histamina, y además es útil para la profilaxis o el tratamiento del prurito asociado a prurigo crónico. Además, la composición farmacéutica (agente antipruriginoso) de la presente invención es útil para inhibir que el prurito sea resistente a un medicamento convencional tal como un esteroide, un agente antiinflamatorio (por ejemplo, antihistamina) o un inmunosupresor (por ejemplo, tacrólimus).

30

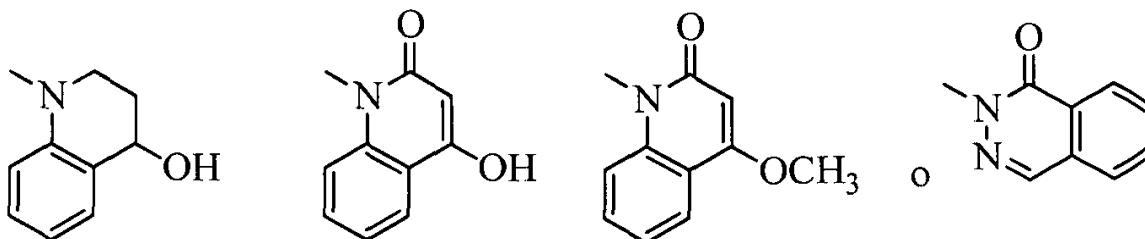
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de naftaleno para su uso en la profilaxis o tratamiento del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel, que tiene la siguiente fórmula (I):

5



donde el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:

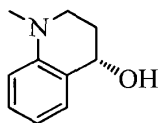


10

o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

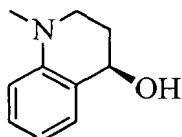
2. El compuesto de naftaleno para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:

15



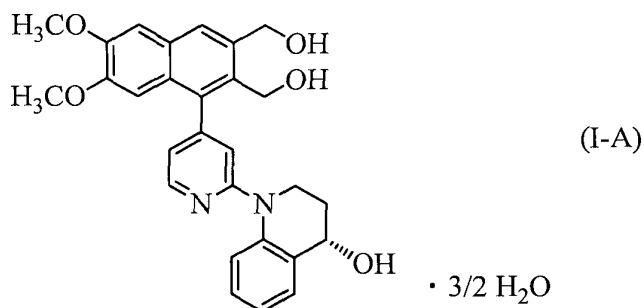
3. El compuesto de naftaleno para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heterocíclico de la siguiente fórmula:

20



4. El compuesto de naftaleno para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula (IA):

25



5. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o profilaxis del prurito no inducido por reacciones inflamatorias de la piel, que comprende como ingrediente activo el compuesto de naftaleno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

6. El compuesto de naftaleno o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la profilaxis o el tratamiento del prurito.

7. El compuesto de naftaleno o composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la profilaxis o tratamiento de prurigo crónico.
- 5 8. El compuesto de naftaleno o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el prurito es aquel asociado a cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica/diálisis renal, presión sanguínea anormal, mal funcionamiento de la glándula tiroides, envejecimiento, cáncer, anemia, una enfermedad parasitaria, enfermedad psiconeurológica, una enfermedad inducida por medicamentos y/o embarazo o prurito inducido por pruritógenos.
- 10 9. El compuesto de naftaleno o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en donde el uso sirve para inhibir el prurito resistente a un esteroide, un agente antiinflamatorio o un inmunosupresor.
10. El compuesto de naftaleno o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que sirve para administración tópica.