

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 923**

51 Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2003** **E 11006318 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 2389937**

54 Título: **Composición medicinal para mejorar la función cerebral**

30 Prioridad:

14.06.2002 JP 2002173483

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

15.10.2018

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023 , JP**

72 Inventor/es:

**NAKADA, YASUSHI;
NAKAGAWA, MASAYA y
ONO, SATOSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 685 923 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

Composición medicinal para mejorar la función cerebral

5 Campo de la invención

El ámbito de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia. Esta invención se refiere a un método que usa un derivado del éter alquilo en combinación con un compuesto que tiene actividad de inhibición de la esterasa acetilcolina con el fin de mejorar la función cerebral.

Técnica anterior

De manera general se sabe que, en las secuelas de los trastornos cerebrovasculares o de diferentes enfermedades neurodegenerativas, la disfunción de las neuronas cerebrales y la muerte neuronal cerebral se encuentran en estrecha relación. En particular, en las secuelas de la demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, daños cerebrales isquémicos y en la apoplejía cerebral, aparece deficiencia de memoria provocada por la disfunción de las neuronas de acetilcolina del interior del cerebro o la muerte neuronal selectiva.

Como fármacos para el tratamiento sintomático de esta deficiencia de memoria, por ejemplo, se usan los compuestos que presentan actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina tal como Tacrine, Donepezil y similares.

Por otra parte, la actividad anti-hipóxica se usa para evaluar la actividad neurodegenerativa in vitro, y se informa de que, en los experimentos in vivo, los compuestos que presentan actividad neuroprotectora muestran el mismo efecto que los anteriores [Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol 890, páginas 406-420 1999]. Además, también se ha presentado que la actividad anti-hipóxica es mostrada por parte de los compuestos que activan las neuronas de acetilcolina en el interior del cerebro y por parte de Tacrine (hidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina), que muestran actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina [Jpn. J. Pharmacol, Vol 62, páginas 81-86, 1993].

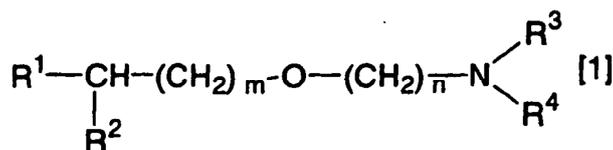
Por consiguiente, se hace referencia a un trabajo para el estudio de la actividad anti-hipóxica in vivo en forma de método para evaluar los compuestos que presentan uno de los efectos neuroprotectores y el efecto activador de las neuronas de acetilcolina del interior del cerebro o ambos de estos efectos.

Los derivados de 1,2-etanol o sus sales descritas en el documento JP-3-232830A y en el documento JP-4-95070A son compuestos útiles como agente de mejora de la función cerebral, y en particular hidrocloruro de (R)-1-{benzo[b]tiofen-5-il}-2-[2-(N,N-dietilamino)etoxi]etanol (en lo sucesivo, denominado T-588) es un compuesto preferido. Se ha presentado que T-588 presenta actividad anti-hipóxica y actividad anti-amnésica y favorece la eliminación de acetilcolina en el interior del cerebro (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol. 21, página 947, 1995). También se sabe que T-588 exhibe un efecto protector de la muerte neuronal provocado por la proteína amiloide-beta (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol. 24, Parte 1, página 228, 1998) y que T-588 exhibe un efecto de incremento de la acción del factor de desarrollo de los nervios (WO 96/12717). No obstante, no se ha informado nada acerca de la acción de mejora de la función cerebral de T-588 y en particular debido a sustancias químicas y a su método de mejora de la acción anti-hipóxica.

En la actualidad, los compuestos que presentan actividad neuroprotectora están siendo estudiados desde el punto de vista de la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina en el interior del cerebro o de la muerte neuronal selectiva en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer y daños cerebrales isquémicos, así como apoplejía cerebral. No obstante, el efecto terapéutico de estos compuestos todavía no se conoce bien. Aunque los fármacos inhibidores de esterasa de acetilcolina tales como Tacrine, Donepezil, Galanthamine y similares se encuentran comercialmente disponibles como fármacos de mejora de la función cerebral incluyendo fármacos para curar la enfermedad de Alzheimer, dichos fármacos presentan problemas desde el punto de vista de reacciones secundarias debido a que algunos de ellos presentan toxicidad hepática y algunos otros presentan reacciones secundarias acompañados de la activación de las neuronas de acetilcolina diferentes de las del sistema nervioso central. De este modo, con el fin de aclarar la reacción secundaria de los fármacos que inhiben la esterasa de acetilcolina, por ejemplo, se ha probado una combinación de mejorador de metabolismo de circulación cerebral tal como Idebene y un inhibidor de esterasa de acetilcolina (JP 10-259126 A) o una combinación de un compuesto que presenta actividad similar a la del factor de desarrollo de nervios (SR57746A) y un inhibidor de esterasa de acetilcolina (WO 99/25363), etc.

Divulgación de la invención

Tras estudios intensos, los presentes inventores han encontrado que se puede mejorar de forma sinérgica la actividad anti-hipóxica usando un compuesto que presenta una actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina en combinación con un derivado de éter alquílico representado por medio de la fórmula [1]:



en la que

- 5 R^1 representa un grupo benzotienilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno; R^3 y R^4 representan cada uno un grupo C_{1-6} alquilo que se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo, o R^3 y R^4 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está ligado R^3 y R^4 , forman un anillo de azetidina que se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo; m representa un número entero de 1; y n representa un número entero de 3;
- 10 o una de sus sales. Basado en el conocimiento de que la combinación del derivado de éter alquílico de fórmula [1] o una de sus sales y un compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina resulta útil como método para mejorar la función cerebral, se ha conseguido la presente invención. La presente invención proporciona un Ingrediente (A), que es un derivado de un éter alquilo representado mediante la fórmula [1] o una de sus sales, para su uso en el tratamiento o prevención de disfunción de neuronas acetilcolina cerebrales en la secuela de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, lesiones cerebrales
- 15 isquémicas y apoplejía cerebral o deterioro de la memoria provocados por muerte neuronal selectiva, en los el uso implica administración separada de Ingrediente (A) con Ingrediente (B), en los que el Ingrediente (B) es Tacrine o Donepezil.

A continuación, se explica con detalle la presente invención.

- 20 A menos que se haga referencia a lo contrario, los términos técnicos usados en la memoria descriptiva presentan los siguientes significados. Un átomo de bromo o átomo de yodo; grupo alquilo significa un grupo alquilo- C_{1-12} de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares; grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares;

- El grupo protector para el grupo hidroxilo incluye todos los residuos que pueden usarse convencionalmente para proteger el grupo hidroxilo, entre cuyos ejemplos se incluyen grupos acilos tales como benziloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxi-carbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonyl)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo- S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo y similares; grupos alquilo inferiores, tales como metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo y similares; grupos alqueno inferiores, tales como alilo y similares; grupos ar-alquilo inferior, tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, tritilo y similares; grupos heterocíclicos que contiene oxígeno y que contiene azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano y similares; grupos alquilo inferiores-alquilo inferiores y alcoxi inferiores, tales como metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo y similares; grupos sulfonilo-arilo y alquilo inferior, tales como metanosulfonilo, p-toluensulfonilo y similares; grupos sililo sustituidos, tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, terc-butilmtoxifenilsililo y similares; etc.

- 45 Como sales de los compuestos de fórmula general [1], se puede hacer referencia a sales convencionalmente conocidas formadas en la posición del grupo básico tal como grupos amino y similares y un grupo ácido tal como un grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares. Como sales formadas en la posición del grupo básico, se puede hacer referencia por ejemplo a sales formadas en ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares; sales formadas con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico y similares; y sales formadas con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metilensulfónico, ácido naftalensulfónico y similares. Como sales formadas en la posición del grupo ácido, por ejemplo, sales formadas con un metal alcalino tal como sodio, potasio y similares; sales formadas con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio y similares; sales de amonio, sales formadas con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletidiamina y similares; etc.

- 60 Algunos de los derivados de éter de alquilo de fórmula general [1] o sus sales presentan isómeros tales como isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc. En dichos casos, la presente invención implica todos esos

isómeros, y además incluye los solvatos hidratados y todas las formas cristalinas.

Como derivado de éter de alquilo o de su sal usado como ingrediente (A), se usan compuestos representados por medio de la fórmula general [1] en la que los sustituyentes se escogen entre las siguientes combinaciones son preferentes.

Un ejemplo específico de dicho compuesto es 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-iletoxi)propil](metil)amino]-1-etanol.

Un ejemplo de dicho compuesto es 1-[2-[2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi]etil]-3-azetidinol.

Se pueden producir derivados de éter de alquilo de fórmula general [1] o sus sales de acuerdo con el método descrito en JP-3-47158A, JP-3-232830A, JP-4-95070A, WO 99/31056, WO 00/76857, PCT/JP02/10827, etc.

Como el compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina usado en la presente invención como ingrediente (B), por ejemplo, lo siguiente son Tacrine y Donepezil esencial (documento JP1 79151 A1).

En la preparación farmacéutica a partir de la composición que comprende el derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] o su sal y un compuesto que presenta una actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina o una de sus sales, se puede formar una preparación farmacéutica tal como un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, gránulo fino, píldora, suspensión, emulsión, disolución, jarabe, inyección, gotas para ojos y similares, de manera común empleando de manera apropiada ayudantes aceptables farmacéuticamente tales como excipientes, vehículos, diluyentes, estabilizadores y similares. La preparación farmacéutica formada de este modo se puede administrar por vía oral o no oral. Aunque el método de administración, la dosificación de administración y la frecuencia de administración se pueden escoger de forma apropiada de acuerdo con la edad, peso corporal y síntomas del paciente, resulta común en el caso de una persona adulta administrar por vía oral 0,01-500 mg de una vez o en varias partes al día.

Aunque las proporciones de los ingredientes (A) y (B) se pueden escoger de manera apropiada, la cantidad de ingrediente (B) es de 0,0005-1 parte en peso por cada 1 parte en peso del ingrediente (A).

Aunque las cantidades de los ingredientes (A) y (B) varían dependiendo de su combinación, por ejemplo, la cantidad de ingrediente (B) (el compuesto que presentan actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina) puede ser una cantidad con la cual no tiene lugar, de forma importante, la reacción del síntoma del nervio periférico (de forma predominante, la reacción provocada por el sistema nervioso para-simpático tal como diarrea, lagrimeo, salivación, etc.). Por ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 0,05 mg a 10 mg al día en el caso de Donepezil, de aproximadamente 5 mg a 200 mg al día en el caso de Tacrine.

Aunque la cantidad de ingrediente (A) varía dependiendo del tipo de ingrediente (B), concretamente el compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina, es de 0,01 a 500 mg al día.

Ejemplos

A continuación, se mencionan las acciones de activación y protección de neuronas obtenidas por medio de combinación de un derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] y una de sus sales y un compuesto que presenta actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina.

ACTIVIDAD ANTI-HIPÓXICA

Compuesto A1: T-588 (Referencia)

Compuesto A2: 1/2 Fumarato de 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etoxi)propil](metil)amino]-1-etanol

Compuesto A3: Maleato de 1-[3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)-propil]-3-azetidinol

Compuesto B1: Donepezil

Compuesto B2: Tacrine

Compuesto C1: Idebenone (Referencia)

Compuesto C2: SR57746A

Se colocaron los compuestos de ensayo A1, A2, A3, B1 y B2 en agua destilada para su uso tras disolución. Se colocaron los compuestos de ensayo C1 y C2 en una disolución de metilcelulosa de 0,5 % para su uso tras suspender los mismos.

(Método de ensayo)

Se llevó a cabo el ensayo de acuerdo con el método descrito en Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 62, página 81, 1993.

Se administró por vía oral un compuesto de ensayo disuelto en agua destilada o suspendido en una disolución de

metil celulosa de 0,5 % a un grupo (6-10 animales) de ratones macho ddY de 4-5 semanas de edad. Treinta minutos después de la administración, se introdujeron los ratones en un recipiente de vidrio con un volumen de 300 ml, y se hizo pasar una mezcla gaseosa formada por 4 % de oxígeno y 96 % de nitrógeno a través del recipiente de vidrio con un caudal de 5 l/minuto. Se midió el período de tiempo desde el comienzo del paso de la mezcla gaseosa hasta la muerte de los ratones. Se administró por vía oral agua destilada al grupo de control.

Se calculó la actividad anti-hipóxica de cada compuesto de ensayo de acuerdo con la siguiente fórmula:

(Tiempo de supervivencia del ratón en el grupo al cual se administra el compuesto de ensayo / tiempo de supervivencia del ratón en el grupo de control) x 100 %.

Los resultados se muestran en las Tablas 1-3.

Tabla 1

Compuesto (1)	Dosificación (mg/kg)	Compuesto (2)	Dosificación (mg/kg)	Actividad anti-hipóxica (%)
Control	--	--	--	100
Compuesto A1	10	--	--	137
Compuesto B1	3	--	--	119
Compuesto B2	10	--	--	127
Compuesto A1	10	Compuesto B1	3	211
Compuesto A1	10	Compuesto B2	10	172

Tabla 2

Compuesto (1)	Dosificación (mg/kg)	Compuesto (2)	Dosificación (mg/kg)	Actividad anti-hipóxica (%)
Control	--	--	--	100
Compuesto A2	10	--	--	114
Compuesto A3	10	--	--	111
Compuesto B1	3	--	--	104
Compuesto B2	10	--	--	107
Compuesto A2	10	Compuesto B1	3	168
Compuesto A2	10	Compuesto B2	10	172
Compuesto A3	10	Compuesto B1	3	190
Compuesto A3	10	Compuesto B2	10	149

Tabla 3

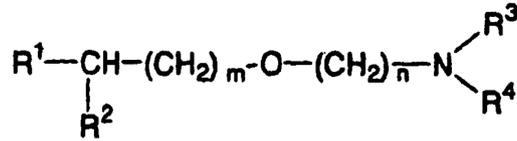
Compuesto (1)	Dosificación (mg/kg)	Compuesto (2)	Dosificación (mg/kg)	Actividad anti-hipóxica (%)
Control	--	--	--	100
Compuesto C1	100	--	--	104
Compuesto C1	300	--	--	108
Compuesto C1	300	Compuesto B1	3	100
Compuesto C2	30	--	--	100
Compuesto C2	100	--	--	123
Compuesto C2	100	Compuesto B1	3	111

Aplicación industrial

Se puede mejorar de forma sinérgica la actividad anti-hipóxica mediante la combinación de un derivado de éter de alquilo de fórmula general [1] o de una de sus sales con un compuesto que presenta una actividad inhibitoria de esterasa de acetilcolina según se define en la reivindicación 1. Por consiguiente, la combinación de la presente invención resulta útil como método para mejorar la función cerebral. La composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con la combinación de la presente invención resulta útil para el tratamiento o la prevención de la disfunción de las neuronas de acetilcolina cerebrales en las secuelas de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer y lesión cerebral isquémica y en la apoplejía cerebral o en la deficiencia de memoria provocada por la muerte neuronal selectiva.

REIVINDICACIONES

1. Ingrediente (A), que es un derivado de éter alquilo representado por la siguiente fórmula [1]:



5

donde

(R¹ representa un grupo benzotienilo; R² representa un átomo de hidrógeno; R³ y R⁴, representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo, o R³ y R⁴, tomados en combinación con el átomo de nitrógeno al cual están ligados R³ y R⁴, forman un anillo azetidina que se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo; m representa un número entero de 1; y n representa un número entero de 3); o sales de los mismos, para su uso en el tratamiento o prevención de disfunción de neuronas acetilcolina cerebrales en la secuela de demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral isquémica y apoplejía cerebral o deterioro de la memoria provocados por muerte neuronal selectiva, donde el uso implica administración separada de Ingrediente (A) con Ingrediente (B), donde el Ingrediente (B) es Tacrine o Donepezil.

15

2. Ingrediente (A) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el uso implica administración separada de Ingrediente (A) con Ingrediente (B), donde Ingrediente (A) es 2-[[3-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etoxi)propil](metil)amino] -1-etanol o una sal del mismo o 1-[3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil]-3-azetidinol o una sal del mismo y el Ingrediente (B) es Tacrine o Donepezil.

20