

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 330**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014** **PCT/JP2014/080732**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15076325**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014** **E 14864563 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 3075738**

54 Título: **Derivado del ácido glicirretínico y su uso**

30 Prioridad:

25.11.2013 JP 2013243130

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2019

73 Titular/es:

INI CORPORATION (33.3%)
4-17, Ushidate-cho, Nakagawa-ku, Nagoya-shi
Aichi 454-0043, JP;
TAKEUCHI, HIDEYUKI (33.3%) y
SUZUMURA, AKIO (33.3%)

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, HIDEYUKI y
SUZUMURA, AKIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 719 330 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

Derivado del ácido glicirretínico y su uso

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado del ácido glicirretínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una composición farmacéutica que lo comprende como principio activo y a un método de tratamiento de una enfermedad neurológica en el que se utiliza el derivado de ácido glicirretínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes en la técnica

Se conoce la unión en hendidura como el sitio de contacto de una célula a otra en la superficie celular. Los autores de la presente invención han descubierto que la carbenoxolona (derivado del ácido glicirretínico), que es un inhibidor de la unión en hendidura, inhibe la liberación del exceso de glutamato de la microglía activada y han establecido que el inhibidor de la unión en hendidura puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso (patente internacional WO 2007/088712).

Asimismo, se sabe que la unión en hendidura está relacionada con diversas transmisiones de estimulación, de tal modo que los nuevos inhibidores de unión en hendidura son útiles para varias aplicaciones de investigación.

Documento de la técnica anterior

La patente estadounidense US-A-2011/190354 describe un sustituyente éster en la posición 3-beta de fórmula $R_1-N^+-heterociclo-C-O-O-3.beta$ para la reducción de la producción de glutamato en microglías.

Sumario de la invención

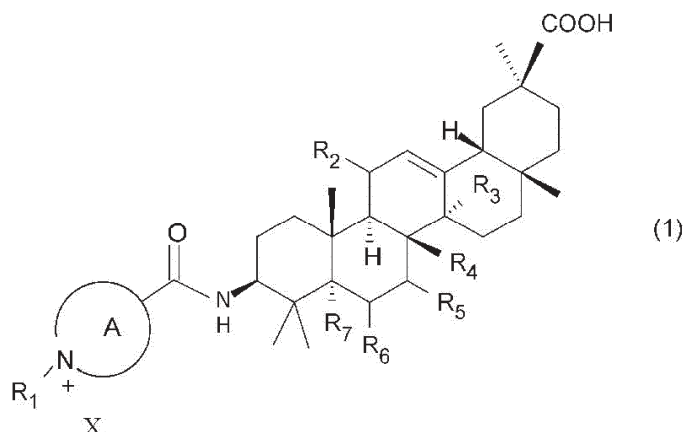
Problema que se resuelve con la invención

Aunque carbenoxolona es eficaz como inhibidor de la unión en hendidura, su distribución sistémica supone el problema de que su acción mineralocorticoide en el riñón podría causar hipocalcemia, edema y similares. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de ácido glicirretínico que tiene una acción inhibidora de la unión en hendidura más práctica que la de carbenoxolona.

Medios para resolver el problema.

Los autores de la presente invención han realizado estudios sobre los derivados del ácido glicirretínico de carbenoxolona y han llegado a la conclusión de que los derivados obtenidos por adición, a través de un enlace amida, de una sal heterocíclica que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno en lugar del grupo 4-hidroxi-4-oxobutanoilo en la posición 10, que es un sitio de conexión del glucósido de la estructura del ácido glicirretínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aumenta el valor del umbral del dolor y disminuye la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo, lo cual ha llevado a completar la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona un derivado de ácido glicirretínico representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



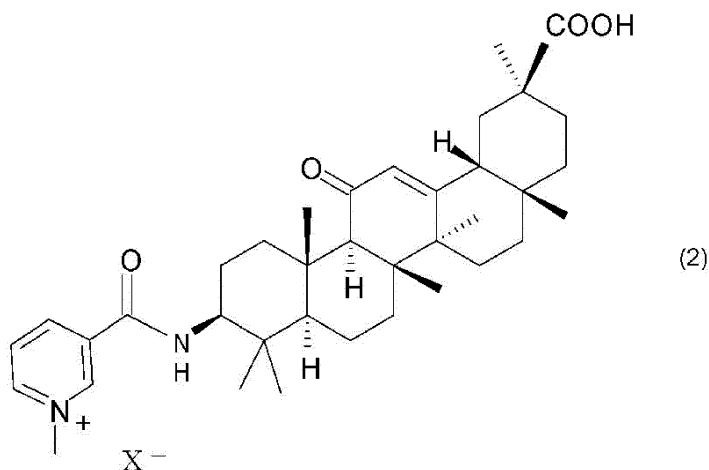
en donde, el Anillo A representa un anillo heterocíclico que puede tener un grupo sustituyente además de R1, R1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R2 representa un grupo hidroxilo o un carbonilo (O=); R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=) o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=), un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno; R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y X⁻ es representa un anión.

En la fórmula (1), el anillo A es preferentemente uno cualquiera entre piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, oxazol, tiazol, benzoxazol, 2,1-benzisoxazol, benzotiazol o 2,1-benzisotiazol, siendo particularmente preferente piridina.

Además, el anillo A tiene preferentemente solamente R1 como grupo sustituyente.

Asimismo, en la fórmula general (1), R1 puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Asimismo, en la fórmula (1), R1 puede representar un grupo metilo.

Entre los ejemplos específicos los compuestos representados por la fórmula general (1) se incluyen derivados de ácido glicirretínico representados por la siguiente fórmula química general (2):



La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo el derivado de ácido glicirretínico mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurológicas.

Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un mamífero que padece un trastorno neurológico, comprendiendo dicho método una etapa para hacer disponible un derivado de ácido glicirretínico representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una etapa para administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho derivado de ácido glicirretínico disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El nuevo método con dicha constitución se proporciona para tratar mamíferos que padecen una enfermedad neurológica.

Preferentemente, en el método el mamífero es un ser humano.

Asimismo, en los compuesto representados por la fórmula general (1) que se utilizan en el método terapéutico, el anillo A es preferentemente uno cualquiera entre piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, oxazol, tiazol, benzoxazol, 2,1-benzisoxazol, benzotiazol o 2,1-benzisotiazol, siendo particularmente preferente piridina.

Además, El anillo A puede tener solo R1 como grupo sustituyente. Asimismo, R1 puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Asimismo, en la fórmula (1), R1 puede representar un grupo metilo.

Por otra parte, como ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (1) y utilizados en el método de tratamiento, se pueden mencionar los derivados del ácido glicirretínico representados por la fórmula química (2).

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1 es un diagrama que muestra un espectro de RMN del Tipo C-05 sintetizado en el Ejemplo 1.

FIG. 2 es un diagrama que muestra un espectro de CL-EM de Tipo C-05 sintetizado en el Ejemplo 1.

FIG. 3 es un diagrama que muestra el cambio en el transcurso del tiempo del valor umbral de dolor en la prueba de conducta ante el dolor en ratones C57BL/6J. En la figura, * representa $p < 0,05$ frente a solución fisiológica salina, y † representa $p < 0,05$ frente a gabapentina.

FIG. 4 es un diagrama de la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo en ratones C57BL/6J.

FIG. 5 es un diagrama que muestra el resultado del efecto de prolongación de la supervivencia en un modelo de ratones con inicio agudo de ELA de acuerdo con la administración del derivado de ácido glicirretínico de la presente invención.

FIG. 6 es un diagrama que muestra el efecto de mejora de un trastorno de la memoria del derivado de ácido glicirretínico de la presente invención en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer.

Modo de realización de la invención

A continuación, se explica de forma general la liberación de glutamato a través de una microglia activada. En la microglia, que es un tipo de célula glial y está en estado no activado, los glutamatos producidos a partir de ácido α -cetoglutarico por la acción de la transaminasa y los glutamatos extracelulares desplazados a la microglia a través del transportador de ácido glutámico se utilizan para la actividad de soporte de la vida normal. En cambio, en las microglías activadas, se ha aclarado que los glutamatos se producen y liberan, a través de una vía diferente de la normal y específicamente, de acuerdo con la activación de las microglías, se induce glutaminasa en la microglia para sintetizar glutamatos desde glutamina extracelular y los glutamatos sintetizados se liberan fuera de la célula desde un semi-canal de unión en hendidura.

Se sabe que en las enfermedades del cerebro, incluyendo las que están asociadas a neurodegeneración, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, tiene lugar la activación de la microglia e, incluso, se sabe que cuando se producen trastornos orgánicos y funcionales en el cerebro, se activa la microglia para causar diversas respuestas biológicas.

Por lo tanto, es posible inhibir la liberación de glutamato utilizando un inhibidor de la unión en hendidura que inhibe la unión en hendidura en una microglia activada y, además, utilizar el inhibidor de unión en hendidura para tratar enfermedades del sistema nervioso. El nuevo derivado del ácido glicirretínico de acuerdo con la presente invención de la presente solicitud inhibe la liberación de glutamato de una microglia activada y tiene capacidad para tratar diversas enfermedades neurológicas.

Específicamente, el nuevo derivado del ácido glicirretínico de la presente invención aumenta el valor del umbral del dolor y disminuye la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo y, por tanto, es útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y similares en las que se produce la muerte neuronal.

Los nuevos derivados de ácido glicirretínico de la presente invención se pueden utilizar como inhibidor de la unión en hendidura por sí solos y son útiles para mejorar enfermedades y afecciones que pueden producirse como resultado del aumento de la unión en hendidura.

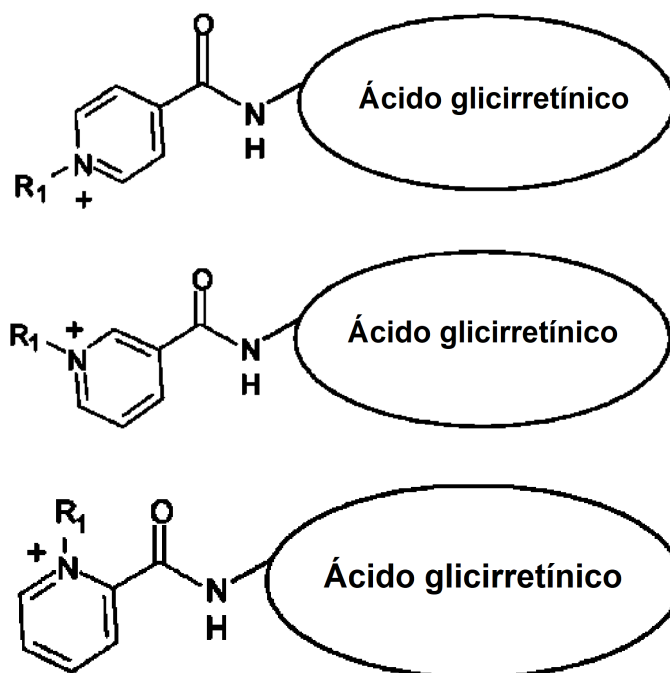
A continuación, se explicará específicamente el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención.

En el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención, el anillo A en el compuesto representado por la fórmula general (1) es un anillo heterocíclico que puede tener, además de R1, de 1 a 3 grupos sustituyentes idénticos o diferentes. En el presente documento, el "anillo heterocíclico" significa un compuesto cíclico que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, preferentemente piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, oxazol, tiazol, benzoxazol, 2,1-benzisoxazol, benzotiazol o 2,1-benzisotiazol, más preferentemente piridina, quinolina e isoquinolina. Además, los grupos sustituyentes que puede tener el anillo heterocíclico incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo (el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo monoalquilamino y un grupo dialquilamino), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino (el grupo amino puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre un grupo alquilo y un grupo acilo), un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcanóilo, un grupo alquenoilo (que puede estar sustituido con un grupo alcoxi), y similares.

"Átomo halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, yodo o bromo, y "alquilo" significa un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono; "alcoxi" significa alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono; "alcanóilo" significa un alcanóilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono; "alquenoilo" significa un alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono.

El anillo A puede tener solo R1 sin dichos grupos sustituyentes. R1 es preferentemente un grupo alquilo sin sustituir. Entre los ejemplos de grupos alquilo sin sustituir incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares. Más preferentemente, los grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, más preferentemente aún son metilo o etilo, es particularmente preferente metilo.

Por otra parte, no está particularmente limitada la posición en la que el anillo A se conecta con la cadena principal del ácido glicirretínico. Por ejemplo, cuando el anillo A es piridina y el grupo sustituyente es solo R1, el anillo puede unirse a la cadena principal del ácido glicirretínico en cualquier posición del anillo A (piridina), tal como se describe a continuación.



El derivado de ácido glicirretínico de la presente invención puede tener varios grupos sustituyentes en la cadena principal del ácido glicirretínico además del anillo A, siempre y cuando la acción como inhibidor de la unión en hendidura no se vea afectada negativamente. Específicamente, en la fórmula general (1), cada uno de R2 a R7 puede consistir en los sustituyentes que se indican a continuación, respectivamente.

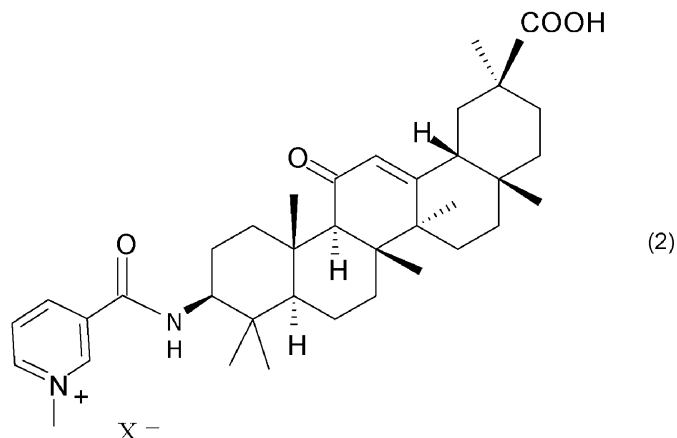
Para R2, un grupo carbonilo (O=) o un grupo hidroxilo para R3 y R4, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; para R5, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=), o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para R6 un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=), un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno; y para R7, un átomo de hidrógeno un grupo hidroxilo.

Más preferentemente son: para R2 un grupo carbonilo (O=), R3 un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo etilo; para R4 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; para R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo (O=); para R6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y para R7 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

Los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención pueden tener también grupos sustituyentes además de los R2 a R7 que se han mencionado en la cadena principal de ácido glicirretínico además del anillo A. Dichos grupos sustituyentes no están particularmente limitados siempre y cuando no quede afectada su función como un inhibidor de la unión en hendidura, y entre los ejemplos de los mismos se incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo (el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo monoalquilamino y un grupo dialquilamino); un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino (el grupo amino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo alquilo y un grupo acilo), un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquenoilo (que puede estar sustituido con un grupo alcoxi), y similares. Entre estos, son ejemplos preferentes un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y similares.

Los compuestos representados por la siguiente fórmula (2) son preferentes como derivado de ácido glicirretínico de

la presente invención.



5 Dependiendo del tipo de grupo sustituto, los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención tienen isómeros ópticos (compuestos ópticamente activos, diastereómeros y similares) o isómeros geométricos. Por lo tanto, los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención incluyen mezclas de estos isómeros ópticos o isómeros geométricos, así como un isómero aislado de los mismos.

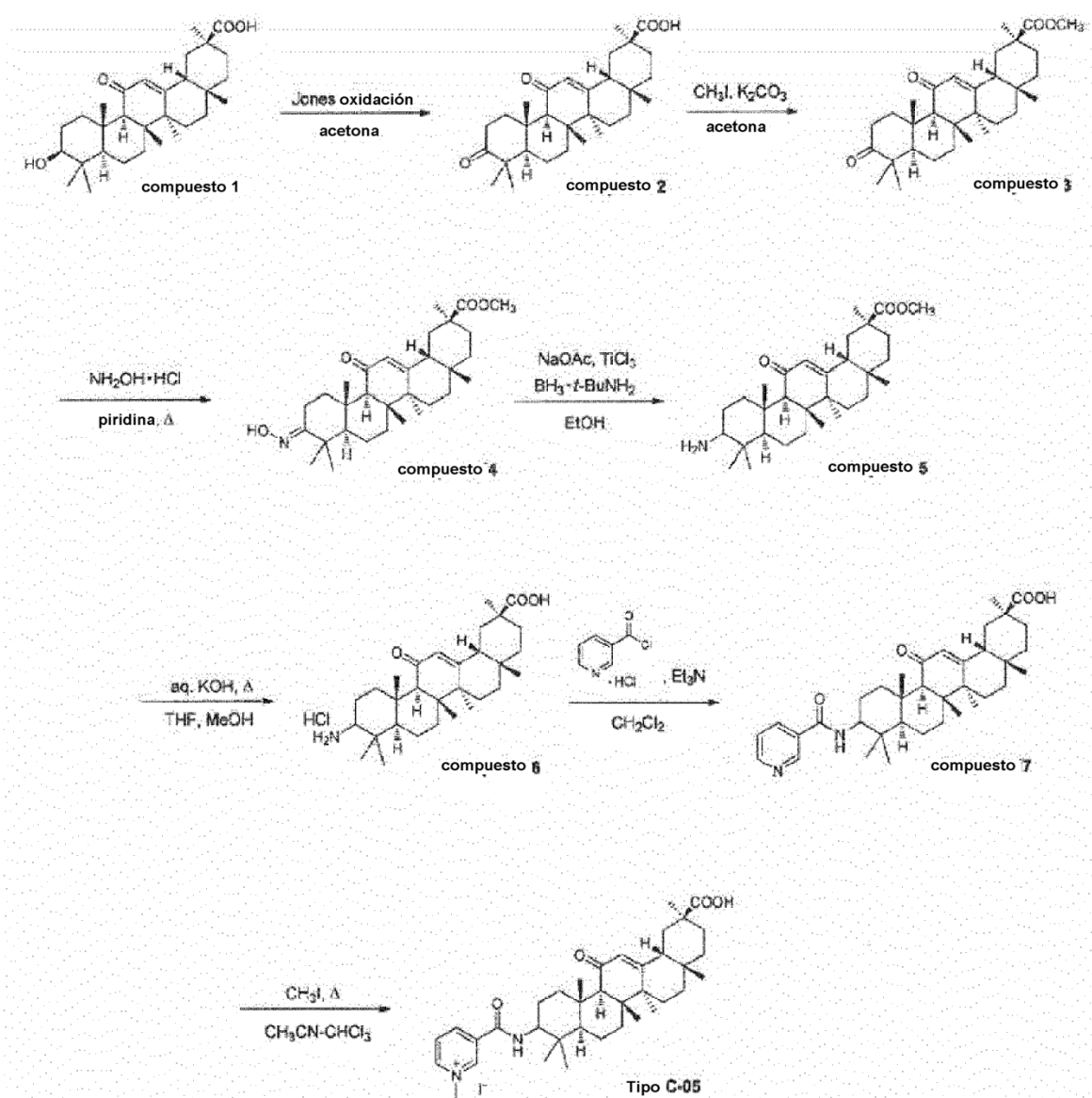
10 Asimismo, X^- en los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención incluye aniones inorgánicos como ion cloro, ion bromo e ion yodo, y aniones orgánicos como anión acetato, anión propionato, anión oxalato y anión succinato y similares. Son preferentes los aniones inorgánicos como el ion yodo y similares.

15 Asimismo, los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención incluyen también todos los llamados profármacos que se pueden metabolizar *in vivo* para dar los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención. Se pueden mencionar como grupos que forman un profármaco con el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención los descritos en Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) y los descritos en "Iyakuhi no Kaihatsu" ("Development of Pharmaceuticals"), vol. 7, Bunshi Sekkei "Molecular Designs" pág. 163 a 198, una publicación de Hirokawa Shopten de 1990. Específicamente, estos grupos son aquellos que se pueden convertir por hidrólisis, solvolisis o en condiciones fisiológicas en $HOC(=O)-$, o similares, como en la presente invención: para profármacos de OH , entre los ejemplos del mismo se incluyen alquil- $C(=O)O-$ sustituido o sin sustituir; un aril- $C(=O)O-$ sustituido o sin sustituir; un alquilen- $C(=O)O-$ sustituido o sin sustituir en $ROC(=O)-$ (en los que R representa H o un alquilo inferior, aplicándose lo mismo en adelante), un alquilen- $C(=O)O$ sustituido o sin sustituir en $ROC(=O)-$; un alquilen inferior $ROC(=O)-$ alquilen-inferior $-C(=O)O$, $ROC(=O)-C(=O)O-$; un $RSO(O)_2$ -sin sustituir o alquilen- $C(=O)O$ inferior sustituir; fatalidil-O; 5-metil-1,3-dioxolen-2-on-4-il-metiloxi y similares.

(Método de producción de derivado de ácido glicirretínico)

30 A continuación, se describe un método de producción típico de los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención.

35 Los derivados de ácido glicirretínico de la presente invención se pueden producir aplicando diversos métodos de síntesis de acuerdo con los distintos tipos de cadena principal básica o grupo sustituyente de los mismos. A continuación se explica un método de producción representativo dando un ejemplo de un derivado de ácido glicirretínico de dicha fórmula anterior (2) en la que X^- es un ion yodo (I^-). A continuación se muestra un esquema de producción típico.



En primer lugar, se prepara ácido glicirretínico como material de partida y se introduce un grupo amino en lugar del grupo hidroxilo en el sitio para la conexión de glucósido de la cadena principal del ácido glicirretínico. A continuación, se hace reaccionar el ácido glicirretínico con clorhidrato de cloruro de nicotinoílo para formar un enlace amida, con lo cual se introduce nicotinato, seguido de una posterior introducción de un grupo alquilo en el átomo de nitrógeno del anillo de piridina con yoduro de metilo o similares.

Normalmente, se produce y se aísla el derivado de ácido glicirretínico resultante de la presente invención como una sal de piridinio. Si se obtiene el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención como una base libre, sin embargo, al someterlo a una reacción de formación de sal puede producir una sal de piridinio del mismo.

Asimismo, el compuesto materia prima (material de partida) para el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención está disponible de forma natural o en el mercado, o se puede producir a partir de un compuesto de cadena principal similar a través un método de síntesis conocido perfectamente en la técnica.

De esta forma, se aíslan y purifican los derivados de ácido glicirretínico o sus sales farmacéuticamente aceptables aplicando operaciones químicas habituales, como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares. Asimismo, se pueden separar varios isómeros seleccionando la materia prima apropiada o haciendo uso de las diferencias en las propiedades físicas o químicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse en isómeros esteroquímicamente puros seleccionando la materia prima apropiada o por resolución racémica (por ejemplo, a través de un método general de conversión en una sal de diastereómero con un ácido ópticamente activo en general seguido de resolución racémica y similares).

(Composición farmacéutica)

La composición farmacéutica de la presente invención comprende como principio activo el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención. El derivado de ácido glicirretínico de la presente invención se proporciona como una composición farmacéutica en diversos tipos de formas de preparación aplicando diversas fórmulas convencionalmente utilizadas. La composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más seleccionados ente los derivados del ácido glicirretínico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo y, además, vehículos farmacéuticamente aceptables. Se prepara en forma de comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, cápsulas, píldoras, líquidos, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, y similares., utilizando vehículos, excipientes y otros aditivos que se utilizan convencionalmente en la formulación, y se administran por vía oral (incluyendo la administración sublingual) o el método parenteral, incluyendo la inyección hipodérmica y la inyección intraperitoneal.

Las formulaciones, que constituyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se producen a través de métodos muy conocidos utilizando aditivos, como por ejemplo excipientes (por ejemplo, pueden mencionarse excipientes de base orgánicas, como derivados de azúcar como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol; derivados de almidón como almidón de maíz, almidón de patata, almidón α y dextrina; derivados de celulosa, como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano y pululano; y excipientes inorgánicos como derivados silicato, como ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, aluminato de metasilicato de magnesio; fosfatos como hidrógeno fosfato de calcio, carbonatos como carbonato de calcio y sulfato como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, se pueden mencionar ácido esteárico y sales estearato de metal como estearato de calcio, estearato de magnesio); talco, sílice coloidal; ceras como cera de ballena, veegun ácido bórico, ácido adípico, sulfatos como sulfato de sodio, glicoles, ácido fumárico, benzoato de sodio, leucina DL, sales de sodio de ácidos grasos, lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos como ácidos silícicos anhídridos y ácido silícico hidratado; y los derivados de almidón mencionados), aglutinantes (por ejemplo, se pueden enumerar hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares a los excipientes mencionados), disgregantes (por ejemplo, se pueden enumerar derivados de celulosa, como hidroxipropil celulosa que tiene un bajo grado de sustitución, , carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica, celulosa de carboximetilcelulosa de sodio internamente reticulada; almidones químicamente modificados y celulosas como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada), estabilizadores (pueden enumerarse parahidroxibenzoatos, como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, fenoles como fenol, cresol; timerosal; ácido deshidroacético y ácido sórbico), agentes perfumantes y aromatizantes (por ejemplo, se pueden enumerar los edulcorantes, acidulantes, aromatizantes y similares comúnmente usados), diluyentes y similares.

La dosis del derivado de ácido glicirretínico de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía dependiendo de los síntomas, la edad, y similares, y se determina convenientemente en cada caso. Puede administrarse a un adulto de una a varias veces al día dependiendo de los síntomas, por ejemplo, para la administración diaria un límite inferior de 0,1 mg (preferentemente 1 mg) y para la administración diaria un límite superior de 1000 mg (preferentemente 500 mg) para administración oral; y para la administración diaria un límite inferior de 0,01 mg (preferentemente 0,1 mg) y para la administración diaria in límite superior de 500 mg (preferentemente 200 mg) para administración intravenosa.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para la prevención, tratamiento y mejora de enfermedades o afecciones causadas por un aumento de la hueco, o enfermedades o síntomas causadas por un aumento de las uniones en hendidura, o la prevención, tratamiento y mejora de enfermedades o síntomas para los que es eficaz una inhibición de las uniones en hendidura. Por ejemplo, preferentemente se utiliza como inhibidor de muerte de células neuronales para neurodegeneración excitotóxica inducida por glutamato. Por otra parte, se utiliza preferentemente para prevenir y tratar enfermedades del sistema nervioso que implican muerte de células neuronales debido a neurodegeneración excitotóxica para seres humanos y animales no humanos, como por ejemplo animales domesticados y mascotas. Entre las enfermedades del sistema nervioso se incluyen por ejemplo trastornos isquémicos, enfermedades neurológicas inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas. La composición farmacéutica de la presente invención es también útil para reducir el dolor neuropático.

Entre las lesiones isquémicas se pueden enumerar apoplejía, hemorragia cerebral, infarto cerebral y demencia cerebrovascular. Entre los trastornos neurológicos inflamatorios se pueden enumerar trastorno neurológico inflamatorio del sistema nervioso central como enfermedad de Alzheimer, síndromes post-encefalíticos, encefalomiелitis diseminada aguda, meningitis bacteriana, meningitis tuberculosa, meningitis fúngica, meningitis viral, meningitis y meningitis post-vacunal, y similares. Entre las enfermedades neurológicas se pueden enumerar por ejemplo enfermedad de Alzheimer (también una enfermedad neurológica inflamatoria), traumatismo craneal, parálisis cerebral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, encefalopatía por SIDA, atrofia de sistemas múltiples, esclerosis múltiple (también es una neuropatía inflamatoria), esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelosa y similares.

Por otra parte, la composición farmacéutica de la presente invención no impide el uso con otros fármacos eficaces para enfermedades neurodegenerativas y similares. Por ejemplo, no se limita el uso combinado de los mismos con

diversos productos farmacéuticos utilizados para trastornos isquémicos, enfermedades neurológicas inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas. En caso de enfermedad de Alzheimer, se incluyen como ejemplos donepezilo, memantina, rivastigmina, galantamina y similares; en caso de esclerosis múltiple, se incluyen como ejemplos interferón, glucocorticoesteroide, fármacos anticonvulsivos, inmunosupresores, y similares; en caso de enfermedad de Parkinson, se incluyen como ejemplos dopamina, agente anticolinérgico, inhibidor de la liberación de dopamina (amantadina), estimulante del receptor de la dopamina (alcaloide ergot o no ergot), inhibidor de la descomposición de la dopamina (selegilene) y similares; para la degeneración espinocerebelosa, se incluyen como ejemplos tartrato de protirelina, hidrato de taltirelina; en caso de esclerosis lateral amiotrófica, se incluyen como ejemplos riluzol y similares.

(Comparación con otros derivados del ácido glicirretínico)

Los autores de la presente invención también han conseguido sintetizar un derivado del ácido glicirretínico diferente del derivado del ácido glicirretínico de acuerdo con la presente invención (Patente Japonesa No. 4649549 B). De forma similar al derivado de ácido glicirretínico de la presente invención, el derivado de ácido glicirretínico de esta invención ("compuesto B" en la invención, haciéndose referencia a él en adelante como "compuesto B") inhibe la liberación de glutamato de una microglía activada inhibiendo la unión en hendidura y la muerte de células neuronales y puede ser un agente terapéutico para diversos trastornos neurológicos.

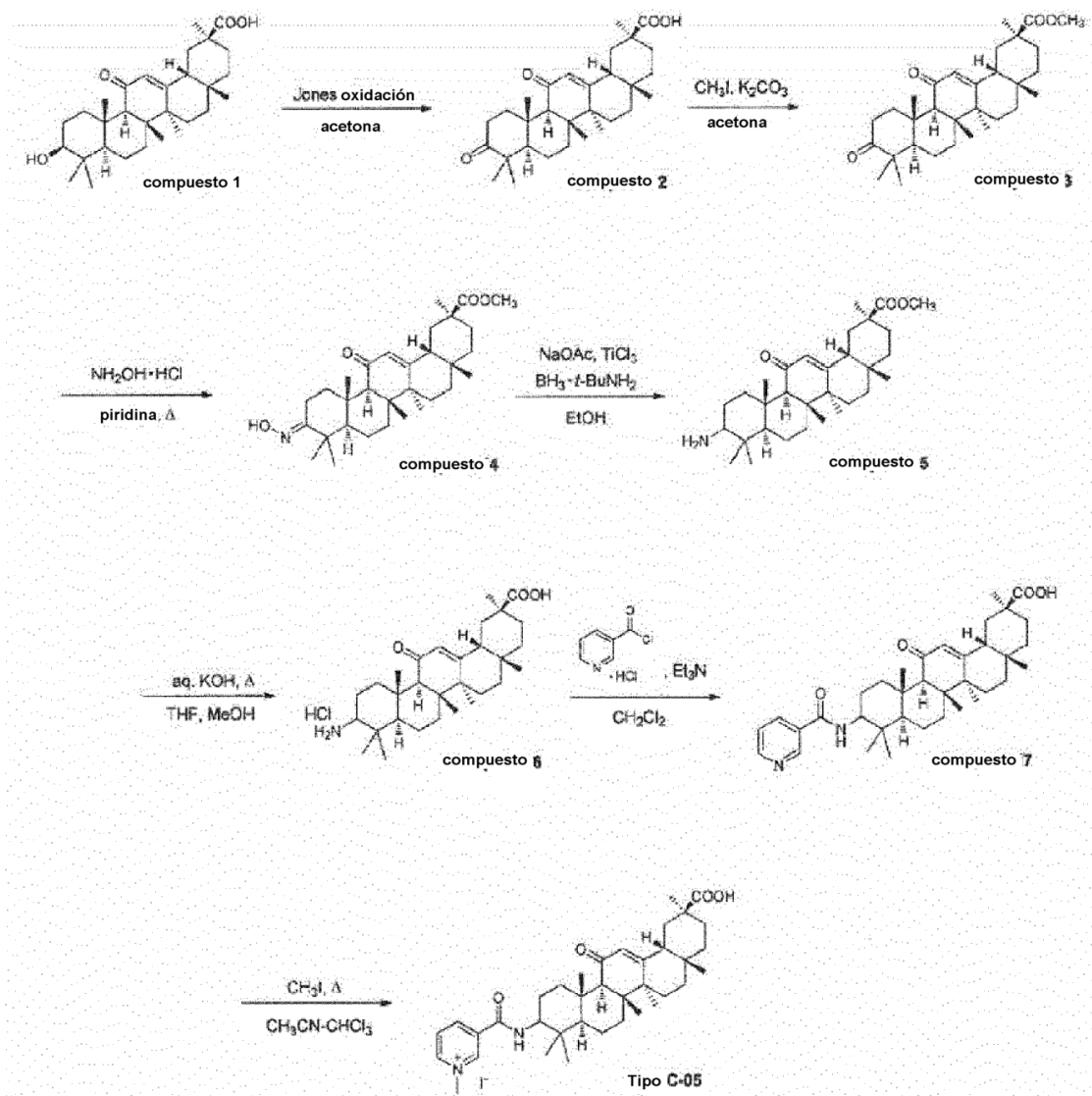
Al comparar la presencia de un desplazamiento intracerebral en el caso en el que se administran el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención y el compuesto B respectivamente a través de diferentes rutas, se aclaró que tanto el derivado de ácido glicirretínico de la presente invención como el compuesto B se suministran al cerebro a través de una inyección intraarterial y una inyección intravenosa. Cuando se emplea una inyección intraperitoneal, tanto el derivado del ácido glicirretínico de la presente invención como el compuesto B alcanzan el sistema nervioso central y ejercen el efecto medicinal en experimentos en los que se utiliza un modelo de ratones. Sin embargo, se ha aclarado que, cuando se inyecta hipodérmicamente el compuesto B en un modelo de ratones, no se suministra en el cerebro. Por otra parte, se ha aclarado que el derivado del ácido glicirretínico de la presente invención se suministra en el cerebro incluso en el caso en el que se inyecta hipodérmicamente (véase los ejemplos descritos más adelante). Aunque el Compuesto B y el derivado del ácido glicirretínico de la presente invención tienen estructuras similares, se considera que sus mecanismos en el desplazamiento en las células del cerebro es diferente, y se considera que esto se debe a que la liposolubilidad (Log D) del derivado del ácido glicirretínico de la presente invención es ligeramente más baja que la del Compuesto B (Compuesto B = 4,28, el derivado del ácido glicirretínico de la presente invención de la presente invención (Compuesto No. 37 en los Ejemplos que se describen más adelante = 2,94). En este sentido, la presente invención tiene un efecto significativo.

A continuación, se explica de manera específica la presente invención con ejemplos, pero la presente invención no queda limitada con dichos ejemplos.

Ejemplo 1

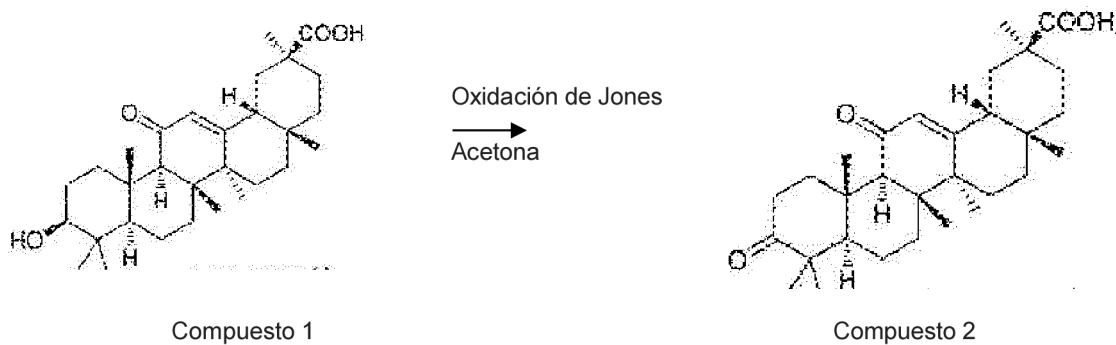
(Síntesis del derivado del ácido glicirretínico de la presente invención)

Se sintetizó el derivado del ácido glicirretínico de la presente invención (denominado en adelante también Tipo C-05) que es un compuesto de fórmula (2) que en la que X⁻ es un ion yodo (I⁻) de acuerdo con el siguiente esquema



A continuación, se explicará cada una de las etapas:

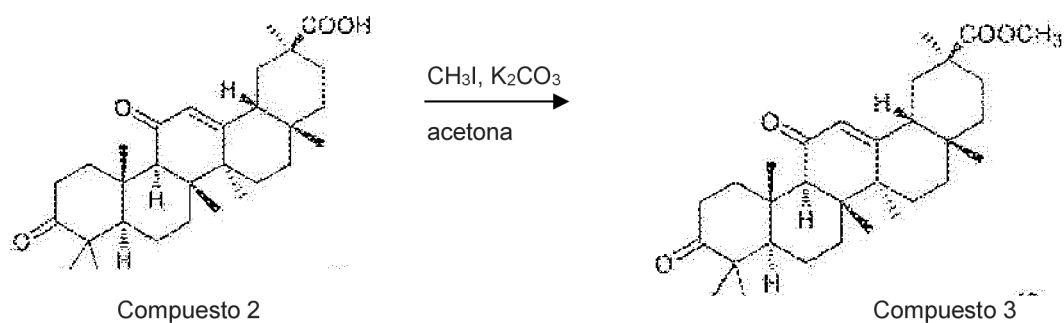
5 (1) Primera etapa



Después de disolver ácido glicirretínico (compuesto 1, 327 g, 694 mmoles) en acetona (6,5 l), se añadió lentamente reactivo de Jones (306 ml, 765 mmoles) enfriando con hielo seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, se añadió reactivo de Jones adicional (30 ml) seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos más. Se vertió la solución resultante en agua con hielo (6,0 l), y se agregó cloroformo (6,0 l), seguido de agitación un rato y después filtración con papel de filtro. Se lavó el sólido en el embudo con cloroformo. Después de separar separó el filtrado, se lavó la capa orgánica con agua (6,0 l) tres veces y, a

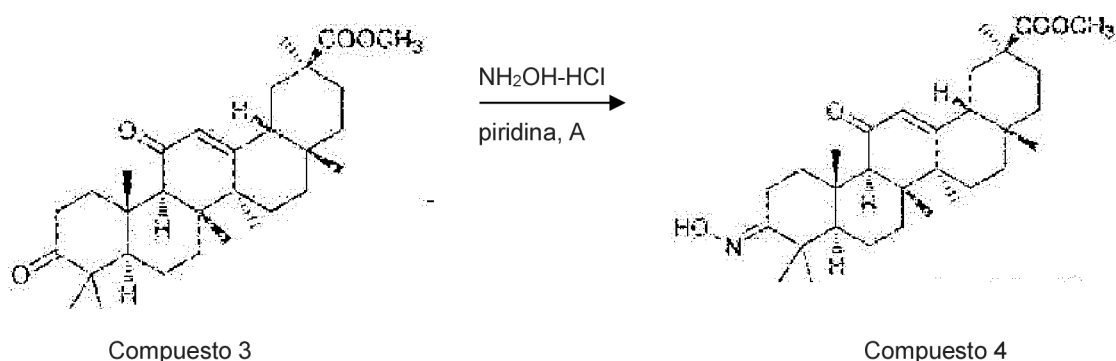
continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto objetivo (compuesto 2, 302 g, 645 mmoles, sólido blanco). El rendimiento fue del 93 %.

5 (2) Segunda etapa



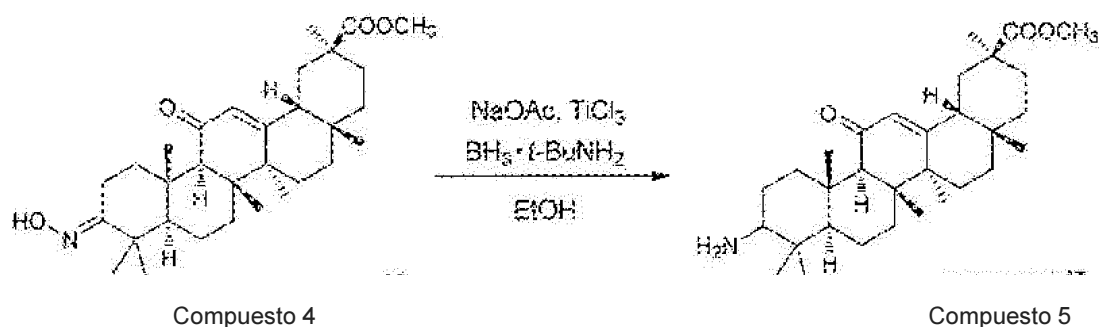
Después de disolver un compuesto de cetona (compuesto 2, 302 g, 645 mmoles) en acetona (6 l), se añadió carbonato de potasio (134 g, 968 mmoles), y se añadió lentamente yoduro de metilo (60 ml, 968 mmoles) seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la solución resultante en agua (10 l), se añadió cloroformo (8 l) seguido de agitación y separación. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y, a continuación, se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto objetivo (compuesto 3, 304 g, 630 mmoles). El rendimiento fue del 98 %.

15 (3) Tercera etapa



Se vertieron en un matraz de 2 litros un compuesto de cetona (compuesto 3, 80,0 g, 166 mmoles) y piridina (400 ml). El polvo no se disolvió completamente. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (58 g, 834 mmoles, 5 eq.) mientras se agitaba. Después de agitar durante dos horas a una temperatura interna de 40°C, se confirmó la desaparición del material de partida. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 3M con enfriamiento con hielo. Después de la extracción con cloroformo, lavado con solución salina saturada, y después secado sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. El compuesto obtenido (Compuesto 4, 81,6 g, 164 mmoles, polvo blanco) se utilizó directamente para la siguiente reacción. El rendimiento fue del 99 %.

30 (4) Cuarta etapa

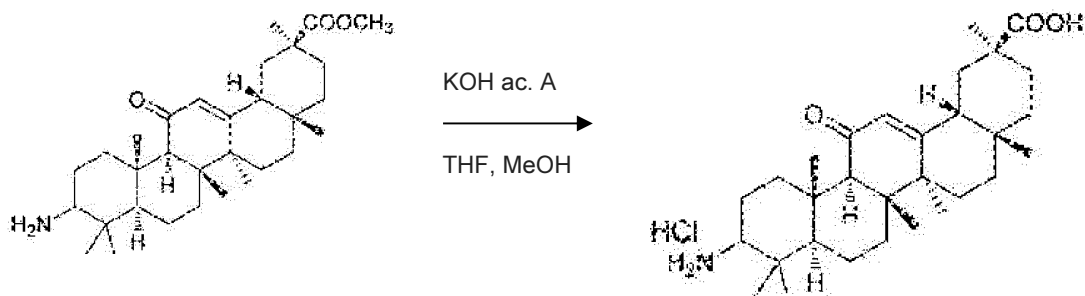


Preparación de solución de TiCl_3 (12 % TiCl_3 , 5 % HCl)

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (104 ml) a agua (260 ml) y se añadieron 376 ml de TiCl_3 (22 %) con enfriamiento con hielo. Al mismo tiempo que se formaban burbujas y se agitaba con gas argón, se añadió acetato de sodio (215 g) seguido de dilución con agua (160 ml).

En un matraz de 5 l, se disolvió un compuesto de oxima (compuesto 4, 81,6 g, 164 mmoles) en 1600 ml de etanol. Se añadió borano (35,6 g, 410 mmoles) seguido de enfriamiento con hielo. Al mismo tiempo que se formaban burbujas con gas argón, se añadió gota a gota la solución de TiCl_3 preparada por separado (12 % TiCl_3 , 5 % HCl , la solución antes preparadas) durante cuatro horas, seguido de elevación de la temperatura hasta la temperatura ambiente durante un período de 15 horas. A continuación, se añadió solución salina saturada (300 ml) y se eliminó por filtración el sólido resultante seguido de lavado con metanol. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida hasta que se redujo a 2 l, seguido de mezclado con cloroformo (2,0 l). Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se utilizó el sólido obtenido (compuesto 5, 51,9 g, 1,07 mmoles, polvo blanco) para la siguiente reacción sin purificación. El rendimiento fue del 66 %.

(5) Quinta etapa

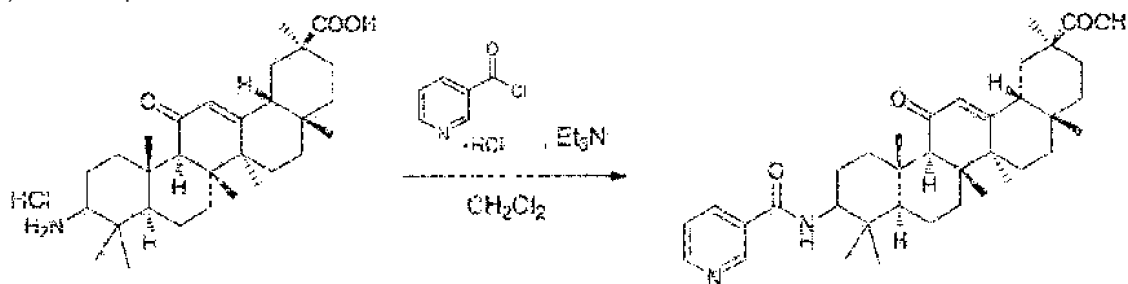


Compuesto 5

Compuesto 6

Se disolvió un compuesto de amina (compuesto 5, 51,9 g, 107 mmoles) en THF (900 ml) y MeOH (900 ml). Se añadió lentamente una solución acuosa alcalina preparada disolviendo hidróxido de potasio (180 g, 3,21 moles) en agua (450 ml). Después de agitar a una temperatura interna de 60 °C durante 1 hora, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y se filtró el polvo blanco precipitado y se lavó con agua. Después de secar el polvo blanco a presión reducida, se suspendió y se lavó con acetato de etilo/metanol = 9/1 (500 ml) para obtener el compuesto objetivo (compuesto 6, 38,4 g, 75,9 mmoles, polvo blanco). El rendimiento fue del 77 %.

(6) Sexta etapa



Compuesto 6

Compuesto 7

Se vertieron en un matraz de 2 litros un compuesto de amina-ácido carboxílico (compuesto 6, 38,4 g, 79,4 mmoles), cloruro de metileno (530 ml) y trietilamina (44,0 ml, 317 mmoles, 4 eq). Con enfriamiento con hielo, se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (21,2 g, 119 mmoles, 1,5 eq) al mismo tiempo que se agitaba seguido de agitación durante 30 minutos con enfriamiento con hielo y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (200 ml) y se extrajo la capa acuosa dos veces con cloroformo (100 ml). Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se suspendió el sólido obtenido y se lavó con acetato de etilo/heptano = 1/1 (500 ml) y después de secar a presión reducida, se obtuvo el compuesto objetivo (compuesto 7, 39,8 g, 69,2 mmoles, polvo blanco). El rendimiento fue del 87 %.

En vista de ello, se llegó a la conclusión de que el compuesto de la fórmula (2) anterior disminuye la concentración de glutamato en el líquido cefalorraquídeo y, por tanto, aumenta el valor del umbral del dolor. A partir de esto, se infirió que el compuesto de fórmula (2) inhibe la muerte de las células neuronales.

5 Ejemplo 4

Prueba LD50

10 Se compararon la LD50 (dosis letal para el 50 %) del derivado del ácido glicirretínico (el compuesto de la fórmula anterior (2)) de la invención reivindicada y el CD50 de carbenoxolona. El resultado demostró que LD50 del derivado del ácido glicirretínico de la invención reivindicada fue >5000 mg/kg (no se muestra en las figuras), mientras que el LD50 de carbenoxolona fue 100 mg/kg. Según esto, se puede observar que el derivado de ácido glicirretínico de la invención reivindicada tiene una dosis tolerada máxima superior en comparación con carbenoxolona y es superior a los inhibidores de unión en hendidura convencionales desde el punto de vista de la seguridad también.

15 Ejemplo 5

Comprobación del efecto de prolongación de la supervivencia en el modelo ELA de ratón de inicio agudo

20 Se llevó a cabo la evaluación de la eficacia del fármaco utilizando como modelo animal de enfermedades neurodegenerativas, ratones transgénicos mutantes G93A superóxido dismutasa 1 (SOD1) humano, cuyo uso está muy extendido como modelo de inicio agudo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

25 A partir de las semanas 7-8 de vida, que se consideró como el periodo de inicio de ELA inicial, se administró a los ratones por vía intraperitoneal 20 mg/kg de peso corporal del derivado de ácido glicirretínico de la invención reivindicada (grupo Compuesto No. 37) o el mismo volumen de solución salina fisiológica (grupo solución salina) tres veces a la semana.

30 Se llevó a cabo el análisis de supervivencia utilizando el método Kaplan-Meier. En la Figura 5 se muestran los resultados.

35 Tal como se observa en la Fig. 5, el grupo al que se le administró derivado de ácido glicirretínico de la invención reivindicada presentó como promedio un efecto de prolongación de la supervivencia en aproximadamente 17 días ($p < 0,05$). Este valor se considera como un efecto de prolongación de la supervivencia muy bueno para este modelo de ratón.

Ejemplo 6

Comprobación del efecto de prolongación de la supervivencia en modelo de ratones de enfermedad de Alzheimer

40 Se llevó a cabo la evaluación de la eficacia del fármaco del derivado de ácido glicirretínico de la invención reivindicada (grupo de Compuesto No. 37) utilizando como modelo animal de enfermedades neurodegenerativas, ratones a los que se inyectó intraventricularmente el péptido amiloide $\beta 1-42$ (A β) humano (Doi et al., Am J. Pathol. 175 (5): 2121-32, 2009), cuyo uso está muy extendido como modelo de enfermedad de Alzheimer.

45 Se inyectó a los ratones por vía intraventricular 300 pmoles/ μ l de A β y, desde el día de la inyección, se les administró intraperitonealmente 20 mg/kg de peso corporal del derivado del ácido glicirretínico (grupo del compuesto No. 37) de la invención reivindicada o el mismo volumen de solución salina fisiológica (grupo de vehículo) tres veces a la semana. Para el grupo de control, se utilizaron ratones de tipo silvestre (C57BL/6J) de la misma edad. Se llevaron a cabo los análisis de conducta utilizando la siguiente prueba de aprendizaje condicionado miedo.

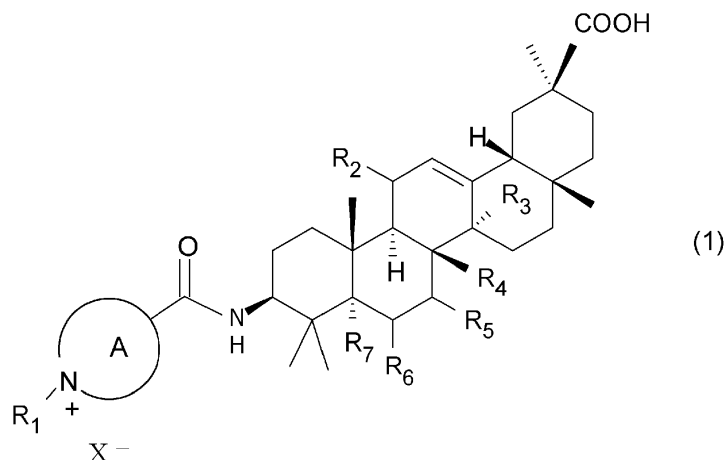
Prueba de aprendizaje condicionado miedo

55 Se evaluó el aprendizaje asociativo utilizando una prueba de aprendizaje condicionado miedo (Mouri et al, FASEB J.21,2135-2148,2007; Nagai et al, FASEB J.17,50-52,2003). Se colocó a los ratones en una jaula de acrílico transparente con una rejilla de acero inoxidable instalada dentro y se los sometió a estímulos de tonos de 20 segundos (80 dB) y a un estímulo eléctrico (0,6 mA) en los últimos 5 segundos. Se repitió un grupo de este estímulo de combinación 4 veces con intervalos de 15 segundos, con lo cual se causó el condicionamiento del miedo. Se llevaron a cabo una prueba de dependencia contextual y una prueba de dependencia de estímulo de tono 24 horas después del condicionamiento del miedo. Para la primera, se colocó a los ratones en la jaula de acrílico blanco con una rejilla en la que tuvo lugar el condicionamiento del miedo para determinar la conducta de inmovilización durante dos minutos en un contexto en los que no se dio ningún tono ni estímulo eléctrico. Para este segundo, se colocó a los ratones en una jaula acrílica negra que tenía un lecho de serrín en el suelo, para determinar su conducta de inmovilización durante 1 minuto cuando se dio un estímulo de tonos continuo. Los resultados se expresaron respectivamente por lo que respecta al porcentaje (%) de tiempo de conducta de inmovilización en relación con el tiempo total para la determinación. En la Fig. 6 se muestran los resultados.

El grupo al que se administró derivado de ácido glicirretínico de la invención reivindicada moderó significativamente la reducción observada en el tiempo de conducta de inmovilización en la prueba de dependencia contextual en el caso del grupo de ratones al que se inyectó por vía intraventricular A β con la administración de solución salina fisiológica y se presentaron efectos de mejora significativos en los trastornos de memoria ($p < 0,05$).

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ácido glicirretínico representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde, el Anillo A representa un anillo heterocíclico que puede tener un grupo sustituyente además de R1,

R1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R2 representa un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo (O=);

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=) o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (O=), un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

R7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y

X⁻ es representa un anión.

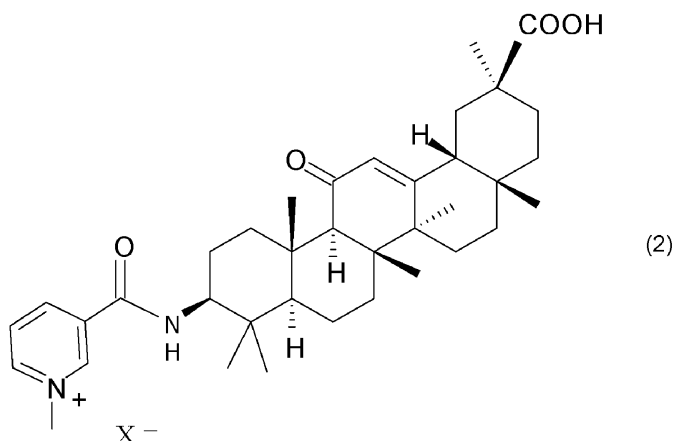
2. El derivado de ácido glicirretínico de la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1) el Anillo A es uno cualquiera entre piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, oxazol, tiazol, benzoxazol, 2,1-benzoisoxazol, benzotiazol o 2,1-benzisotiazol.

3. El derivado de ácido glicirretínico de la reivindicación 2, en donde en la fórmula general (1), el Anillo A tiene solamente R1 como un grupo sustituyente.

4. El derivado de ácido glicirretínico de la reivindicación 3, en donde en la fórmula general (1), R1 representa un grupo metilo.

5. El derivado de ácido glicirretínico de la reivindicación 4, en donde en la fórmula general (1), el Anillo A es piridina.

6. El derivado de ácido glicirretínico de la reivindicación 5 representado por la siguiente fórmula química.



7. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el derivado de ácido glicirretínico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 5 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurológica.
9. El derivado de ácido glicirretínico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica.
- 10 10. El derivado de ácido glicirretínico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso.
11. El derivado de ácido glicirretínico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la reducción de un dolor neuropático.
- 15 12. El derivado de ácido glicirretínico para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad del sistema nervioso es un trastorno isquémico, una enfermedad neurológica inflamatoria o una enfermedad neurodegenerativa.
- 20 13. El derivado de ácido glicirretínico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el trastorno isquémico es apoplejía, hemorragia cerebral, infarto cerebral o demencia cerebrovascular.
- 25 14. El derivado de ácido glicirretínico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la enfermedad neurológica inflamatoria es enfermedad de Alzheimer, síndromes post-encefálicos, encefalomiелitis diseminada aguda, meningitis bacteriana, meningitis tuberculosa, meningitis fúngica, meningitis viral o meningitis post-vacunal.
- 30 15. El derivado de ácido glicirretínico para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, trauma craneal, parálisis cerebral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, encefalopatía por SIDA, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelosa.

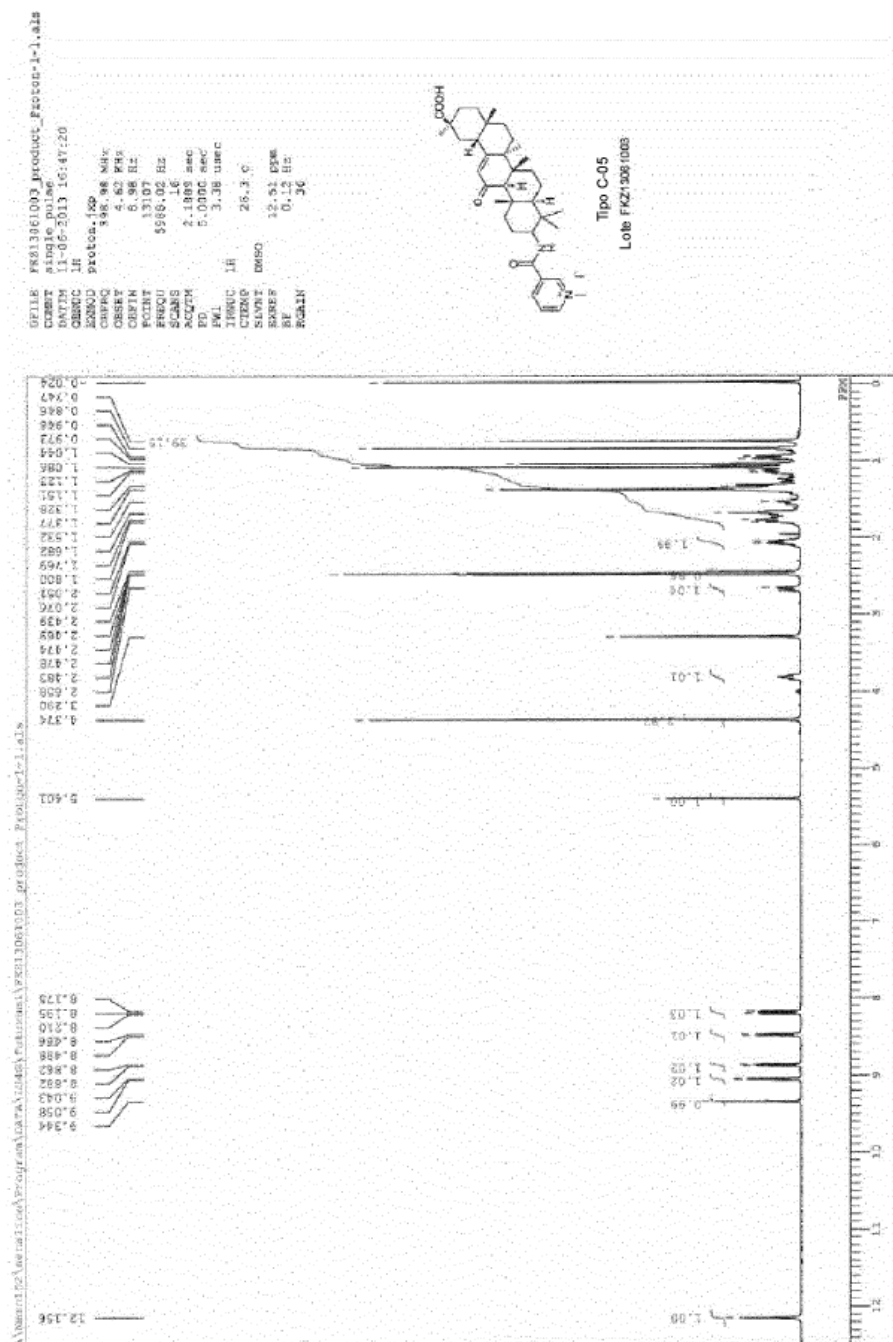
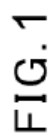




FIG. 3

Prueba de conducta ante el dolor
(Alodinia mecánica)

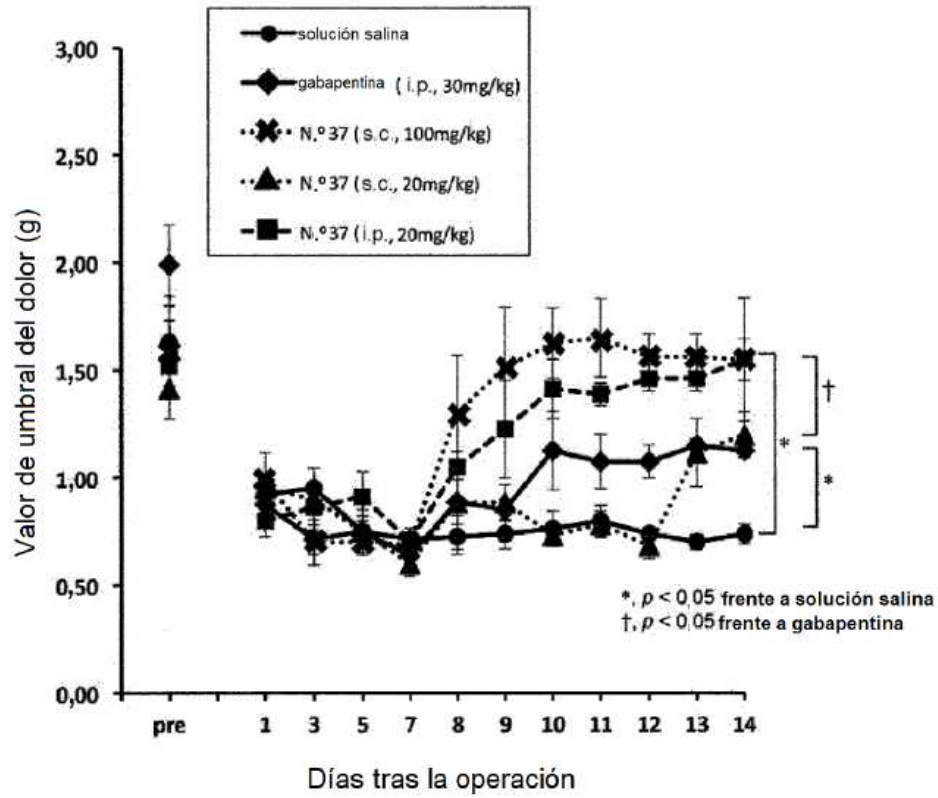


FIG. 4

Concentración de glutamato en el líquido encefalorrádico

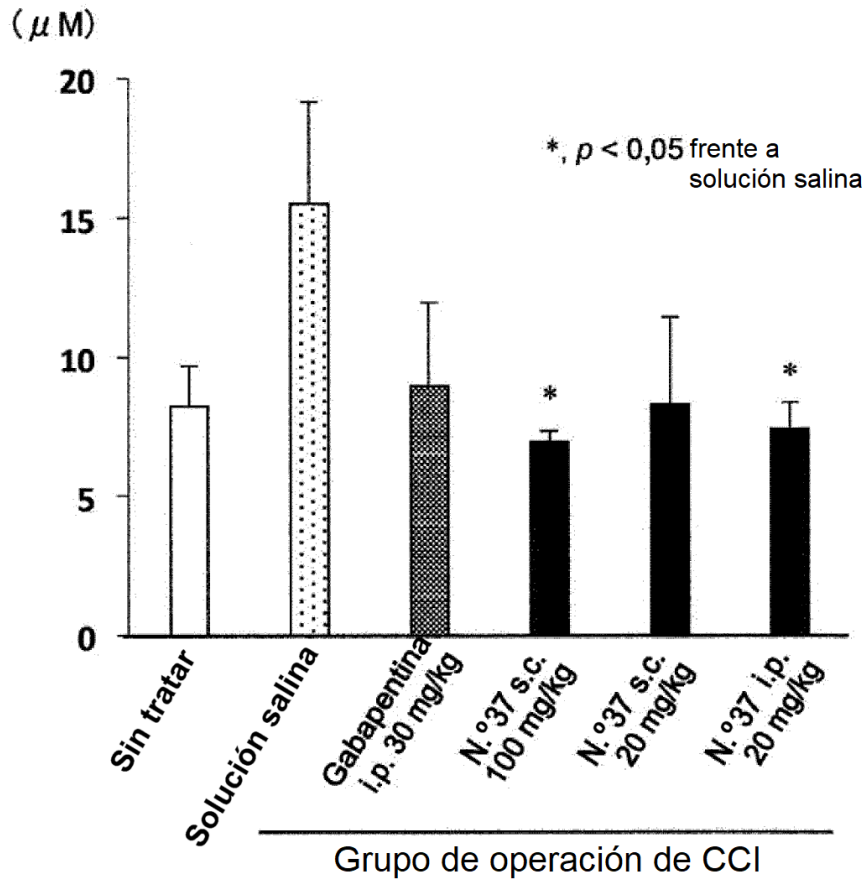


FIG. 5

Curva de supervivencia de ratones ALS

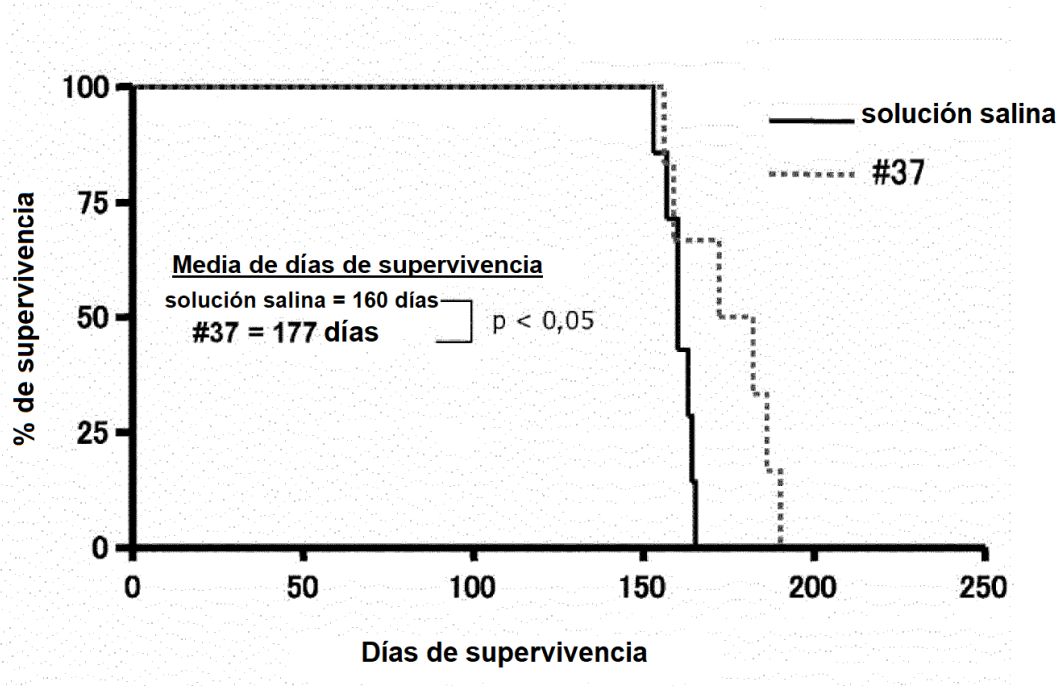


FIG. 6

Prueba de acondicionamiento miedo
(dependiente del contexto)

