

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 456**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2017 PCT/KR2017/005171**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17200316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2017 E 17799673 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021 EP 3459541**

54 Título: **Uso de un compuesto de carbamato para tratar preventivamente los dolores de cabeza**

30 Prioridad:

19.05.2016 KR 20160061374

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

09.02.2022

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
221, Pangyoyeok-ro Bundang-gu Seongnam-si
Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**SHIN, HYE WON y
PARK, YOON KYUNG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 893 456 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).

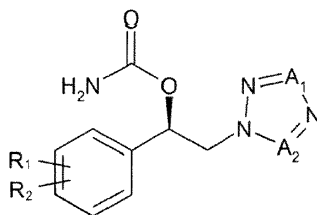
DESCRIPCIÓN

Uso de un compuesto de carbamato para tratar preventivamente los dolores de cabeza

[Campo técnico]

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 para uso en la prevención de la aparición de dolores de cabeza, incluida la migraña, mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de carbamato:

[Fórmula 1]



en donde,

- 10 R_1 , R_2 , A_1 y A_2 son como se definen en este documento.

[Antecedentes de la técnica]

- 15 La migraña es una enfermedad común con una tasa de prevalencia mundial del 8 al 18%. Ocurre con más frecuencia en mujeres que en hombres y puede ocurrir tanto en niños como en adultos. Los síntomas de la migraña incluyen no solo dolores de cabeza, sino también síntomas acompañantes como náuseas, vómitos, fotosensibilidad, hipersensibilidad al sonido e hipersensibilidad al olor, que son obstáculos para la actividad física. Tales trastornos relacionados con la migraña causan pérdidas socioeconómicas en todo el mundo y obstaculizan gravemente la calidad de vida (Krymchantowski et al., New and emerging prophylactic agents for migraine, CNS Drugs, 2002; Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headaches, PLOS ONE, 2015).

- 20 Aunque el mecanismo patológico de la migraña no se ha entendido completamente hasta ahora, se cree que el desequilibrio electroquímico en el cerebro debido a la excitabilidad del nervio craneal excesivo causado por diversos factores ambientales e intrínsecos actuará como causa de migraña. El desequilibrio electroquímico induce depresión de la propagación cortical (CSD) para estimular el sistema nervioso trigémino, lo que provoca inflamación de la periferia del nervio y vasodilatación de las meninges, que se cree que causan dolores de cabeza (Noseda et al., Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical depression, sensitization and modulation of pain. Pain, 2013; Edvinsson et al., Basic mechanisms of migraine and its acute treatment, Pharmacol Ther., 2012).

- 25 El tratamiento farmacológico para la migraña se divide en tratamiento abortivo agudo (tratamiento de fase aguda) y tratamiento preventivo (tratamiento profiláctico). El tratamiento abortivo agudo se utiliza con el fin de aliviar los síntomas en caso de migraña. Los fármacos utilizados para el tratamiento abortivo agudo incluyen analgésicos simples, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en casos de ataques de migraña leve, y debería considerarse el uso de fármacos específicos para la migraña, como Triptán, en los casos en que los pacientes no respondan a los analgésicos simples.

- 30 Cuando se usan fármacos para el tratamiento abortivo agudo, debería tenerse cuidado para evitar una sobredosis de fármacos. El Triptán contrae el sistema cardiovascular y, por lo tanto, apenas se prescribe a pacientes con enfermedades cardiovasculares. El tratamiento profiláctico se utiliza con el fin de reducir la frecuencia de aparición o la intensidad de los ataques de migraña durante la administración de la medicación. El tratamiento profiláctico debería aplicarse en los siguientes casos: cuando la vida diaria se interrumpe por repetidos ataques de migraña a pesar de un tratamiento abortivo agudo; cuando existe una preocupación por el uso excesivo de fármacos de fase aguda debido a la aparición de dolores de cabeza con una frecuencia de dos o más por semana o dolores de cabeza frecuentes; cuando el paciente presenta efectos secundarios graves a los fármacos de fase aguda o si el fármaco de fase aguda está contraindicado; cuando el paciente prefiere un tratamiento profiláctico; cuando el paciente tiene una larga duración de dolores de cabeza; y cuando el paciente padece migraña poco común, como migraña hemipléjica, migraña de tipo basal, migraña con aura persistente o migraña de tipo infarto cerebral (J.L. Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headaches, PLOS ONE, 2015). El valproato se ha utilizado para prevenir la migraña, pero se sabe que tiene efectos secundarios como daño hepático y malformaciones congénitas.

Se han utilizado diversos fármacos para el tratamiento o la prevención de la migraña, pero todavía existen limitaciones a su uso debido a la falta de un nivel satisfactorio de respuesta al fármaco o efectos secundarios. Por tanto, todavía existe la necesidad de nuevos fármacos con eficacia y efectos secundarios mejorados. En particular, en pacientes con

ataques frecuentes de migraña y síntomas graves, es más necesario prevenir la migraña mediante la eliminación completa o la prevención persistente de un ataque adicional de migraña, en lugar de aliviar los síntomas que se producen, y es necesario prevenir la migraña sin efectos secundarios graves.

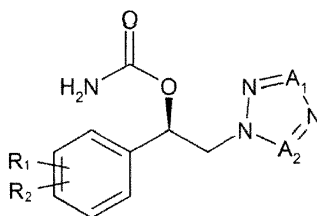
[Divulgación de la invención]

5 [Problema a resolver]

La presente invención pretende proporcionar los compuestos reivindicados para uso en un método para el tratamiento profiláctico de dolores de cabeza, más particularmente dolores de cabeza crónicos que incluyen dolores de cabeza debidos a depresión de la propagación cortical (CSD), especialmente dolores de cabeza por migraña.

10 La presente invención también pretende proporcionar un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento profiláctico de los dolores de cabeza, más particularmente dolores de cabeza crónicos, incluidos los dolores de cabeza debidos a la depresión de la propagación cortical (CSD), especialmente migrañas:

[Fórmula 1]



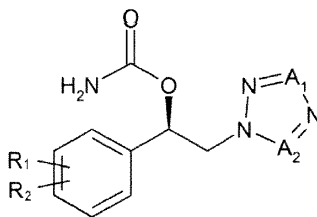
15 en donde,

R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se definen en este documento.

[Solución técnica al problema]

20 La presente invención proporciona un medicamento para uso en el tratamiento profiláctico de dolores de cabeza, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en donde,

25 R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N.

30 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento profiláctico de dolores de cabeza, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Además, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para uso en un método para tratar profilácticamente dolores de cabeza en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable al sujeto. En una realización, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para uso en un método para reducir o eliminar la frecuencia o la intensidad de los dolores de cabeza en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable al sujeto.

Además, la presente invención proporciona los compuestos carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o

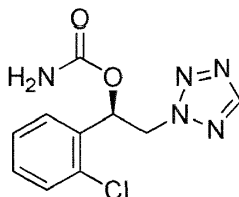
hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento profiláctico de los dolores de cabeza.

En una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_1 - C_8 .

En una realización, el haloalquilo C_1 - C_8 es perfluoroalquilo.

- 5 Según otra realización de la presente invención, el compuesto carbamato de la Fórmula 1 anterior es el éster del ácido (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etil carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



- 10 Una persona con experiencia normal en la técnica de síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos carbamato de las Fórmulas 1 y 2 anteriores usando compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar fácilmente a partir de ellos. En particular, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen en detalle en las publicaciones PCT Nos. WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores, pero los métodos son simplemente ilustrativos y el orden de la operación unitaria y similares pueden cambiarse selectivamente si es necesario.

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse para la profilaxis (prevención) de dolores de cabeza y/o afecciones asociadas con la depresión de la propagación cortical (CSD) y/o causados por la depresión de la propagación cortical (CSD), particularmente dolores de cabeza crónicos como migraña.

- 20 La depresión de la propagación cortical (CSD) es un fenómeno secundario causado por la excitabilidad excesiva del nervio craneal y se conoce como un fenómeno desencadenante que causa dolores de cabeza crónicos, incluida la migraña. Por lo tanto, la inhibición de la depresión de la propagación cortical (CSD) puede prevenir la aparición de dolores de cabeza crónicos, incluida la migraña, y se ha demostrado en diversos informes que los fármacos que pueden prevenir una depresión de la propagación cortical (CSD) inducida artificialmente en animales de experimentación podrían prevenir la migraña humana. Especialmente la migraña con aura y dolores de cabeza crónicos (Ayata et al., Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis, Ann Neurol. 2006; Mathew, Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications, Headache. 2011; Akerman & Goadsby, Topiramato inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura, Neuroreport. 2005; Hoffmann et al.; Ox-carbazepine does not suppress cortical spreading depression, Cephalalgia. 2011).

- 30 "El dolor de cabeza diario crónico (CDH)" consta de dos categorías principales, es decir, dolor de cabeza persistente a largo plazo (dolor de cabeza de larga duración) y dolor de cabeza persistente a corto plazo (dolor de cabeza de corta duración), cada una de las cuales incluye los siguientes subtipos clínicos. Los dolores de cabeza de larga duración (es decir, la duración de la enfermedad de más de 4 horas o más) incluyen migraña transformada (MT), dolores de cabeza crónicos de tipo tensional, nuevos dolores de cabeza persistentes diarios, hemicránea continua y dolores de cabeza redondos analgésicos. Los dolores de cabeza de corta duración (es decir, la duración de la enfermedad de menos de 4 horas) incluyen dolores de cabeza en racimo crónicos, hemicránea paroxística crónica, dolores de cabeza hipnóticos y dolores de cabeza punzantes idiopáticos (Mathew, Cephalalgia 13 (sup. 12): 78-83 (1993)).

- 40 El término "migraña" se usa en el presente documento en su sentido más amplio para referirse a la enfermedad, trastorno y/o afección del dolor de cabeza de acuerdo con la definición médica de migraña definida por la International Headache Society. Por tanto, el término incluye la denominada migraña general (migraña normalmente no asociada con el aura); migraña clásica (migraña con aura); migraña crónica (migraña que se produce durante un intervalo de tiempo más prolongado); el llamado dolor de cabeza vascular; migraña severa; dolor de cabeza en racimo; migraña hemipléjica; migraña basal; dolor de cabeza diario crónico; todos los síndromes de migraña (por ejemplo, dolor, náuseas, fonofobia, fotofobia); migraña retiniana; migraña pediátrica; estado migrañoso; migraña transformada; dolor de cabeza por abuso de fármacos; pródromo de migraña; y cualquier otro dolor de cabeza o síntoma de dolor de cabeza recurrente y/o crónico que sea generalmente conocido por los expertos en la técnica. La migraña es un dolor de cabeza recurrente que puede ser unilateral o bilateral.

- 50 El término "prevención o profilaxis" o "tratamiento profiláctico", como se usa en este documento, significa reducir o eliminar la frecuencia o intensidad de los dolores de cabeza o migraña mediante la administración de un fármaco a un paciente con dolores de cabeza o migraña, o significa inhibir la aparición de tal enfermedad o afección en una persona que tiende a ser susceptible a dicha enfermedad o afección.

Esta terapia profiláctica reduce la excitabilidad de los vasos sanguíneos y cerebrales sensibles en pacientes con migraña y, por lo tanto, aumenta el umbral de ataques de migraña para prevenir la aparición de depresión de la propagación cortical (CSD), estabilizar el sistema nervioso, inhibir la activación del sistema nervioso trigémino, fortalecer el sistema anti-dolor, bloquear la inflamación de los nervios y prevenir la sensibilización central. Estos mecanismos pueden reducir la frecuencia de los ataques de migraña, la intensidad y la duración del dolor, mejorar la respuesta a los fármacos de fase aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La dosificación de los presentes compuestos para el tratamiento profiláctico de la enfermedad puede variar típicamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo o formulación farmacéutica suficiente para lograr el efecto farmacológico deseado, es decir, el efecto terapéutico profiláctico como se describe anteriormente. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención es preferiblemente de 10 a 500 mg, más preferiblemente de 20 a 300 mg, de 50 a 500 mg, de 50 a 400 mg o de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 200 mg, basado en administración una vez al día a seres humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante un método convencional usado para la administración de un agente terapéutico, tal como administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

El medicamento o composición farmacéutica según una realización de la presente invención puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los presentes compuestos, sus sales, solvatos, hidratos y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos carbamato de la Fórmula 1 anterior incluyen independientemente acetato, bencenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, arsanilato de glicolilo, hexilresorcinato hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidrogenocarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teoclato, trietioduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dietilenamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

El medicamento o composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede incluir inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intravaginal, administración intrapulmonar, administración rectal y similares. En el caso de la administración oral, la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede formular de manera que el agente activo esté recubierto o protegido frente a la degradación en el estómago. Además, la composición puede administrarse mediante cualquier dispositivo capaz de transferir la sustancia activa a una célula diana. La vía de administración puede variar dependiendo del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza del estado del tratamiento y el ingrediente activo seleccionado.

Una dosificación adecuada del medicamento o composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede variar dependiendo de factores tales como el método de formulación, método de administración, edad, peso corporal y sexo de los pacientes, condición patológica, dieta, tiempo de administración, vía de administración, la velocidad de excreción y la sensibilidad de reacción, y los médicos con habilidades ordinarias pueden determinar y prescribir fácilmente las dosificaciones que son efectivas para el tratamiento o profilaxis deseado. El medicamento o composición farmacéutica según una realización se puede administrar en una o más dosis, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. La composición farmacéutica según una realización puede contener de 50 a 500 mg, preferiblemente de 50 a 400 mg, más preferiblemente de 50 a 300 mg y más preferiblemente de 50 a 200 mg del compuesto de Fórmula 1.

El medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede formularse usando un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método que una persona con experiencia en la técnica podría llevar a cabo fácilmente, preparándose así en una unidad. forma de dosis o para estar contenido en un recipiente multidosis. La formulación anterior puede ser una solución en aceite o un medio acuoso, una suspensión o una emulsión (solución emulsionada), un extracto, un polvo, gránulos, un comprimido o una cápsula, y puede incluir además un agente dispersante o estabilizante. Además, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes o parches para la piel. La composición farmacéutica también se puede preparar para la administración en mamíferos, más preferiblemente para la administración en humanos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos, y pueden ser uno o más seleccionados de cargas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, desintegrantes, edulcorantes, aromatizantes, deslizantes, agentes de control de liberación, agentes humectantes, estabilizadores, agentes de suspensión y lubricantes. Además, los vehículos farmacéuticamente

aceptables pueden seleccionarse entre solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

5 En una realización, las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, azúcar (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidón (por ejemplo, almidón de maíz), alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolizado de almidón (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), celulosa o derivado de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina) o mezclas de los mismos.

En una realización, los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, povidona, copovidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, goma, sacarosa, almidón o mezclas de los mismos.

10 En una realización, los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA o mezclas de los mismos.

En una realización, los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

15 En una realización, los edulcorantes adecuados incluyen, entre otros, sucralosa, sacarina, sacarina sódica, sacarina potásica, sacarina cálcica, acesulfamo potásico o ciclamato sódico, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa o mezclas de los mismos.

En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sílice, dióxido de silicio coloidal, talco y similares.

20 En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, cera de glicérido o mezclas de los mismos.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de prevención o tratamiento, preferiblemente un mamífero (por ejemplo, primates (por ejemplo, un ser humano), ganado, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), lo más preferiblemente un ser humano.

25 **[Efecto de la invención]**

Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden prevenir eficazmente los dolores de cabeza, más particularmente los dolores de cabeza crónicos asociados con la depresión de la propagación cortical (CSD), incluida la migraña. Además, los medicamentos y las composiciones farmacéuticas según la presente invención no afectan la circulación sanguínea cerebral normal o la transmisión sináptica.

30 **[Breve descripción de los dibujos]**

La Figura 1 muestra los resultados de medir el cambio en el número de eventos de flujo sanguíneo cerebral (FSC) aumentado en comparación con el grupo de control negativo al que se administró vehículo, después de inducir depresión de la propagación cortical (CSD) en ratas a las que se les administró éster del ácido (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etil carbámico preparado en el ejemplo de síntesis (en lo sucesivo denominado "el compuesto de ensayo") y el compuesto de control positivo Topiramato durante 3 semanas.

La Figura 2 muestra los resultados de medir el cambio en el grado de flujo sanguíneo cerebral aumentado en comparación con el grupo de control negativo al que se administró vehículo, después de inducir depresión de la propagación cortical (CSD) en ratas a las que se les administró el compuesto de ensayo y el compuesto de control positivo Topiramato para 3 semanas.

40 La Figura 3 muestra los resultados de medir el cambio en el número de eventos de potencial de corriente continua (CC) en comparación con el grupo de control negativo al que se administró vehículo, después de inducir depresión de la propagación cortical (CSD) en ratas a las que se les administró el compuesto de ensayo y el positivo. compuesto de control Topiramato durante 3 semanas.

La Figura 4 muestra los resultados de medir el grado de la magnitud de la amplitud del potencial de corriente continua (CC) en comparación con el grupo de control negativo al que se administró vehículo, después de inducir depresión de la propagación cortical (CSD) en ratas a las que se les administró el compuesto de ensayo y el compuesto de control positivo Topiramato durante 3 semanas.

La Figura 5 muestra los resultados de medir la duración del evento de potencial de corriente continua (CC) en comparación con el grupo de control negativo al que se administró vehículo, después de inducir depresión de la propagación cortical (CSD) en ratas a las que se les administró el compuesto de ensayo y el compuesto de control positivo Topiramato durante 3 semanas.

[Realizaciones específicas para realizar la invención]

A continuación, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos prácticos.

Ejemplo de síntesis: Síntesis de éster del ácido (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etil carbámico

Se preparó el éster del ácido (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etil carbámico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de síntesis 50 de la publicación PCT No. WO 2010/150946.

Ejemplo: Efecto inhibidor de la depresión de la propagación cortical (CSD) utilizando un modelo animal de la enfermedad de migraña causada por la depresión de la propagación cortical (CSD) y el experimento del efecto farmacológico de prevención de la migraña

Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con las directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para la protección y el uso de animales de laboratorio y fueron aprobados por la Junta Estatal Nacional de Experimentos con Animales de Finlandia. Se adquirieron un total de 48 ratas Wistar macho adultas que pesaban de 250 a 350 g en Charles River (Alemania) y se utilizaron en este experimento. Los animales se criaron a temperatura ambiente (22 ± 1 °C) en un entorno en el que se podía consumir comida y agua de forma arbitraria y se controlaba la iluminación (iluminada de 7 am a 8 pm). Los animales se dividieron en los siguientes cuatro grupos:

- Doce ratas como grupo de control negativo a las que se les administró por vía intraperitoneal PEG400 al 30% (5 ml/kg) solamente, el vehículo de administración, una vez al día durante tres semanas.
- Doce ratas a las que se les administró por vía intraperitoneal el compuesto de ensayo a una dosis de 10 mg/kg una vez al día durante tres semanas.
- Doce ratas a las que se les administró por vía intraperitoneal el compuesto de ensayo a una dosis de 30 mg/kg una vez al día durante tres semanas.
- Doce ratas como control positivo a las que se les administró Topiramato por vía intraperitoneal a una dosis de 80 mg/kg una vez al día durante tres semanas.

El último día de las tres semanas de administración del compuesto y el vehículo (30% PEG 400), las ratas se anestesiaron con isoflurano al 5% (70% N₂O y 30% O₂ incluido, velocidad de dosis de 300 ml/min) y luego se fijaron a un marco estereotáctico para realizar la siguiente cirugía. Durante la cirugía, la concentración de anestésico se redujo a 1 a 1,5% y la temperatura rectal se mantuvo a $37,0 \pm 1,0$ °C utilizando el sistema de manta homeotérmica.

La piel de la cabeza de la rata se incidió e inclinó hacia ambos lados, y el hemisferio derecho del cráneo abierto se perforó con un taladro para hacer tres agujeros, cuyas posiciones son las siguientes y están indicadas por una distancia de "mm" desde el bregma; (1) en la corteza occipital, 4,5 en la parte posterior y 2,0 en la lateral; (2) en la corteza parietal, 0,5 en la parte posterior y 2,0 en la lateral; (3) en la corteza frontal, 2 al frente y 2 al lateral. Se colocaron una sonda de flujo láser-Doppler (Oxyflow, Oxford Optronics, RU) para monitorizar el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y un electrodo invasivo de Ag/AgCl para medir el cambio de potencial de corriente continua (CC) en la duramadre ilesa de los orificios perforados. en la corteza parietal y frontal y dentro de la corteza, respectivamente.

Las sondas de flujo láser-Doppler se colocaron en áreas sin grandes vasos sanguíneos piales y dures para minimizar la interferencia de los grandes vasos a la señal. Para la medición de la diferencia de potencial CC, se fijó un electrodo de referencia al cuello. La duramadre de la corteza occipital se extrajo con cuidado y se tuvo cuidado de minimizar el sangrado. Después de la cirugía, se restauró el área cortical lavando con solución salina durante 15 minutos. Se humedeció algodón en forma de esfera (2 mm de diámetro) con una solución de KCl 1 M y se colocó sobre la pía, y se le añadieron 5 µl de solución de KCl cada 15 minutos para evitar el secado. Se midió la aparición de depresión de la propagación cortical (CSD) inducida por KCl durante 2 horas.

El flujo sanguíneo cerebral (CBF) y el potencial de CC se controlaron continuamente comenzando 5 minutos antes del tratamiento con KCl. La última administración del fármaco tuvo lugar 30 minutos antes del tratamiento con solución de KCl. Los parámetros analizados fueron (1) el número de eventos de potencial CC, la duración del evento, la magnitud de la amplitud y (2) el número de eventos de cambio del flujo sanguíneo cerebral y el tamaño de la magnitud del cambio. Todos los valores se expresaron como media \pm error estándar de la media (SEM) y se reconoció la significación estadística cuando los datos tenían una diferencia de $P < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando un ensayo t para datos no apareados en el software estadístico StatsDirect.

Después de inducir la depresión de la propagación cortical (CSD) en las ratas a las que se les administró el compuesto anterior y el vehículo, se midieron los cambios en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y los cambios en el potencial CC, los resultados de la medición de CBF se muestran en la Fig. 1. y la Fig. 2, y los resultados de la medición del potencial de CC se muestran en la Fig. 3, la Fig. 4 y la Fig. 5.

El compuesto de ensayo redujo significativamente el número de eventos de aumento del flujo sanguíneo cerebral a una dosis de 30 mg/kg en comparación con el grupo tratado con vehículo (control negativo) (Fig. 1). El efecto fue un

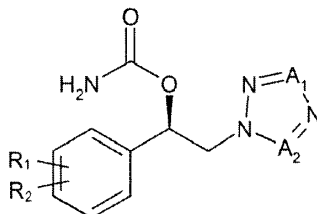
5 nivel similar al efecto de reducción mostrado por Topiramato a la dosis alta de 80 mg/kg sobre el número de eventos de aumento del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, el compuesto de ensayo no mostró ningún efecto significativo sobre el grado de aumento del flujo sanguíneo cerebral, lo que indica que no tiene ningún efecto sobre la circulación cerebral normal (Fig. 2). Además, el compuesto de ensayo redujo significativamente el número de eventos potenciales de CC a una dosis de 30 mg/kg en comparación con el grupo tratado con vehículo, y este efecto fue un nivel similar al efecto mostrado por Topiramato a 80 mg/kg (Fig. 3). Sin embargo, el compuesto de ensayo no tuvo un efecto significativo sobre la magnitud de la amplitud y la duración del evento de potencial CC, lo que indica que no afecta la transmisión sináptica normal (Fig. 4 y Fig. 5).

10 Los resultados anteriores muestran que los presentes compuestos (el compuesto de ensayo) exhiben suficientes efectos farmacológicos para mejorar los indicadores de dolor de cabeza por migraña y prevenir el fenómeno de la depresión de la propagación cortical (CSD) en modelos de enfermedad de migraña a dosis bajas en comparación con el Topiramato, y por lo tanto podría confirmarse que los presentes compuestos son útiles como fármacos para la prevención de las migrañas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento profiláctico de los dolores de cabeza:

[Fórmula 1]



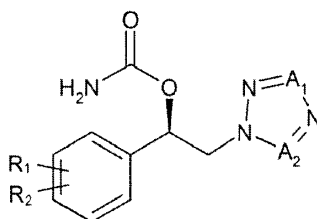
en donde,

R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N.

2. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento profiláctico de dolores de cabeza, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula 1]



en donde,

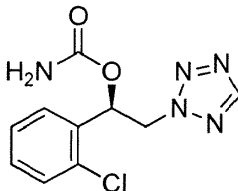
R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo- alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N.

3. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

4. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto carbamato de Fórmula 1 es el éster del ácido (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etil carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



5. El compuesto o composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el dolor de cabeza es un dolor de cabeza asociado con la depresión de la propagación cortical (CSD).

6. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el dolor de cabeza es un dolor de cabeza crónico.

7. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el dolor de cabeza es migraña.

8. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en donde la migraña es migraña con aura.
9. El compuesto o composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto o composición farmacéutica es para administración a mamíferos.
- 5 10. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en donde el mamífero es un ser humano.
11. El compuesto o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto carbamato de Fórmula 1 es de 10 a 500 mg en base a la administración una vez al día.
- 10 12. El compuesto o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto o composición farmacéutica es para administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

Figura 1

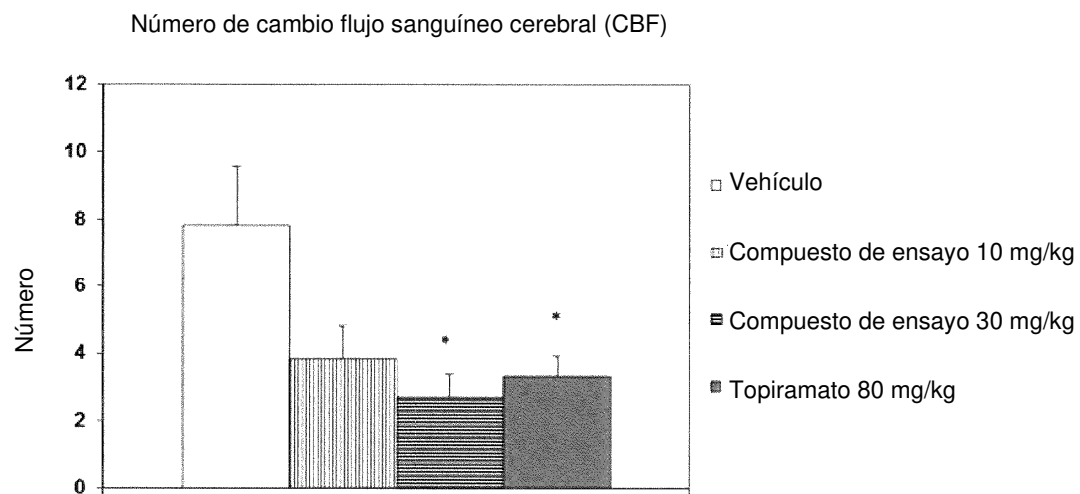


Figura 2

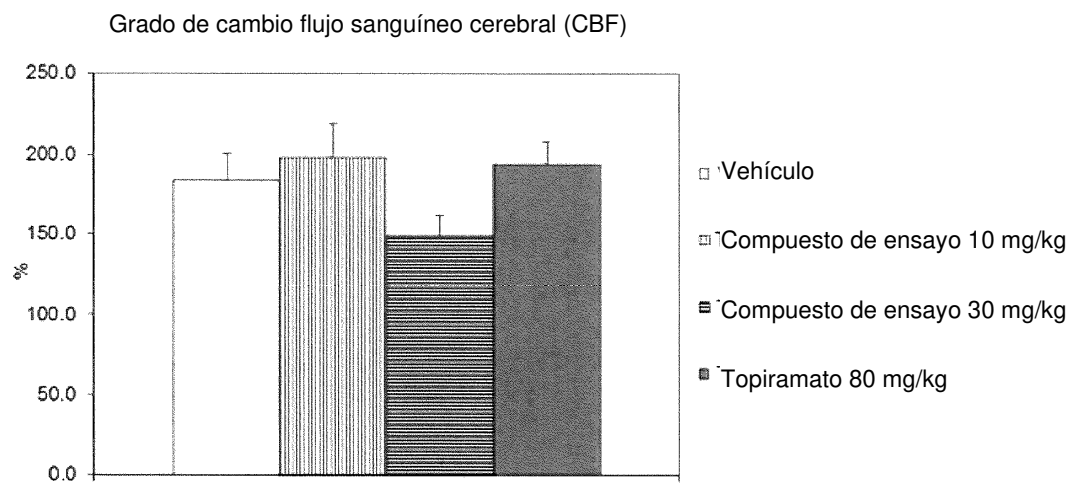


Figura 3

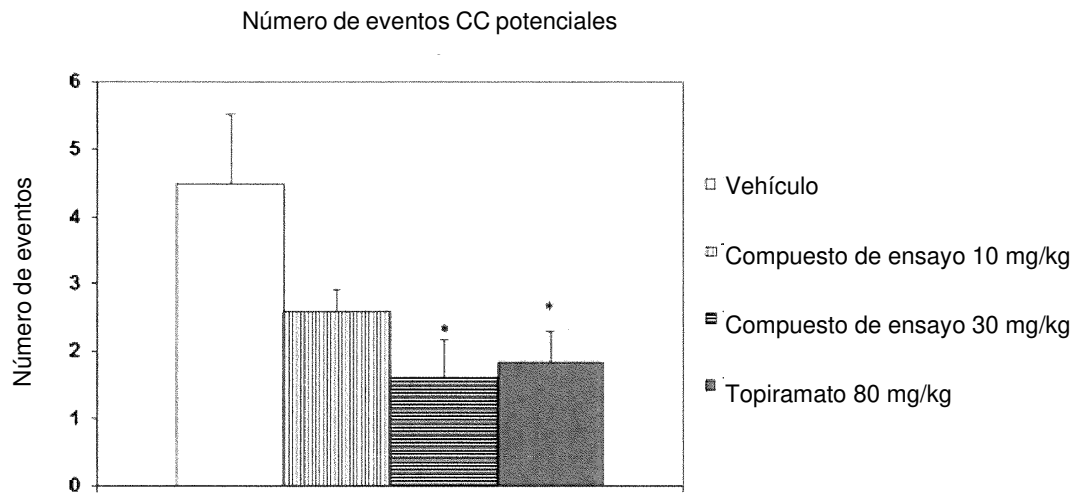


Figura 4

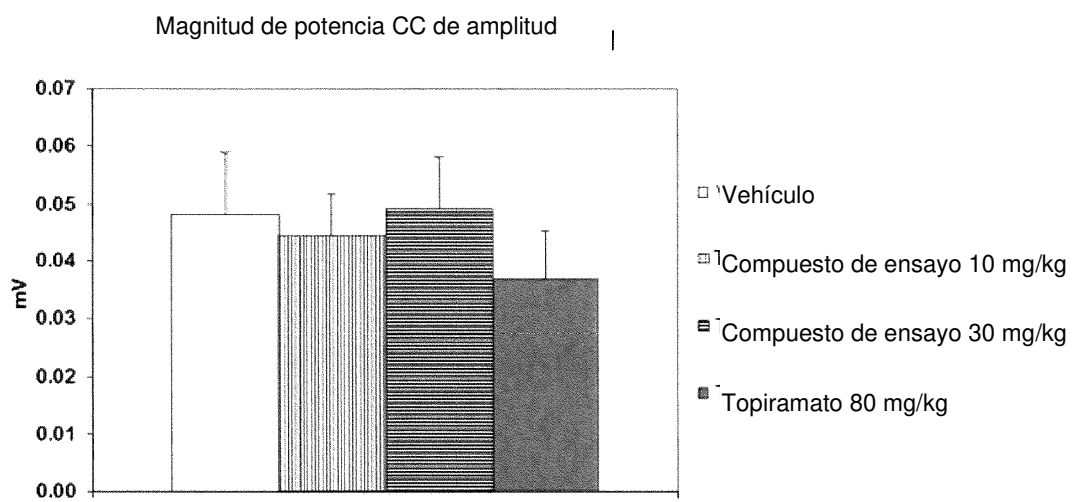


Figura 5

