



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0916203-8 A2**

**(22) Data do Depósito:** 23/07/2009

**(43) Data da Publicação:** 28/01/2010



**(54) Título:** AGENTE TERAPÊUTICO E/OU  
PREVENTIVO PARA ENXAQUECA, MÉTODO  
PARA TRATAR E/OU PREVENIR  
ENXAQUECA, E, USO DE UM COMPOSTO

**(51) Int. Cl.:** A61K 45/00; A61K 31/427; A61K  
31/519; A61K 31/52; A61P 25/06

**(30) Prioridade Unionista:** 09/09/2008 JP 2008-  
230657, 09/09/2008 JP 2008-23065723/07/2008  
JP 2008-189610

**(73) Titular(es):** KYOWA HAKKO KIRIN CO.,  
LTD.

**(72) Inventor(es):** JUNICHI IKEDA; SHUNJI  
ICHIKAWA; MASAKO KUROKAWA; TOMOYUKI  
KANDA

**(74) Procurador(es):** MONSEM, LEONARDOS  
& CIA

**(86) Pedido Internacional:** PCT JP2009063151  
de 23/07/2009

**(87) Publicação Internacional:** WO  
2010/010908 de 28/01/2010

“AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PREVENTIVO PARA ENXAQUECA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

### CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção diz respeito a agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca.

### FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

Enxaqueca é uma dor de cabeça paroxística que dura 4 a 72 horas, acompanhada de náusea, vômito, sensibilidade à luz, sensibilidade ao som ou similares [*The Merck Manual*, Décima sétima edição, Capítulo 168; *Therapeutic Guideline of The Japanese Society of Neurology*; *International Classification of Headache Disorders-II: ICHD-II*, 2004]. Vasodilatação nos vasos extra- e/ou intra-cranial incluindo a artéria temporal superficial foi proposta como uma das patofisiologias da enxaqueca e sua patogênese [*Arch. Neurol. Psychiatr.*, Vol.39, p.737-763(1938); *Cephalagia*, Vol.1, p.143-147 (1981); *Internal medicine*, Vol.81, p.601-609 (1998); *Internal Medicine*, Vol.81, p.639 (1998)]. Também sabe-se que alcalóide do ergot e sumatriptan, agonistas hidrofilicos do receptor de serotonina 5-HT<sub>1</sub> (5-hidroxitriptamina 1), que não atravessa a barreira sangue-cérebro são eficazes para o tratamento de enxaqueca, em virtude de estes agonistas agirem no receptor de serotonina 5-HT<sub>1</sub> no músculo liso vascular cerebral para contrair os vasos sanguíneos dilatados [*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, Vol.600, p.587-600 (1990); *Neurology*, Vol.43, p.S43-S47 (1993)].

Assim, acredita-se que enxaqueca pode ser tratada suprimindo a vasodilatação nos vasos extra- e/ou intra-craniais. Com relação à causa do início de ação da enxaqueca, existem também registros que apresentam teorias a base da inflamação neurogênica em volta do nervo trigeminal e vaso sanguíneo cerebral, ou em volta do vaso sanguíneo da dura mater, ou com base na ativação do nervo central, tal como na depressão de espalhamento

cortical [*Lancet*, Vol.363, p.381-391 (2004)].

Existem registros adicionais com relação à enxaqueca (ver Documentos não patente 1 a 3).

Alguns dos exemplos de agentes terapêuticos para enxaqueca atualmente em uso na clínica incluem analgésicos antiflogísticos não esteroidais, tais como triptanos (por exemplo, sumatriptan) e ibuprofenos. Como para os agentes preventivos, por exemplo, agentes antiepiléticos, tal como topiramato e agentes antagonistas de cálcio, tal como flunarizina são atualmente usados na clínica.

Sabe-se que a concentração de adenosina no plasma sanguíneo de pacientes com enxaqueca uma hora depois de um ataque de enxaqueca aumenta em uma média de 68 % da durante o período normal e que a ativação do receptor de adenosina  $A_2$  por adenosina suprime a absorção de serotonina por plaquetas de uma maneira tal que depende da concentração de adenosina e causa vasodilatação como um resultado de uma rápida liberação de serotonina [*Can. J. Neurol. Sci.*, Vol.2, p.55-58 (1998)]. Ainda, sabe-se que a administração intravenosa de um melhorador de adenosina a um paciente com enxaqueca induz um ataque de enxaqueca [*Med. J. Aust.*, Vol.162, p.389-390 (1995)]. Também sabe-se que adenosina possui uma forte ação de vasodilatação e que o receptor de adenosina  $A_2A$  e o receptor de adenosina  $A_2B$  estão envolvidos na vasodilatação durante enxaqueca e na vasodilatação induzida por adenosina [*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol.280, p.2329-2335 (2001)]. Assim, acredita-se que enxaqueca pode ser tratada por supressão da vasodilatação induzida por adenosina.

Sabe-se que a cafeína, que tem uma atividade antagonística de adenosina não seletiva, alivia a enxaqueca; entretanto, cafeína tem efeitos colaterais, a saber, dependência psiquiátrica e a retirada da cafeína causa dor de cabeça [ver *Pain*, 1991, Vol.44, p.151-155; *Drugs*, 1998, Vol.49, p.37-50]. Ainda, sabe-se que derivados de xantina são usados como medicamentos

terapêuticos para enxaqueca (ver Documento patente 1).

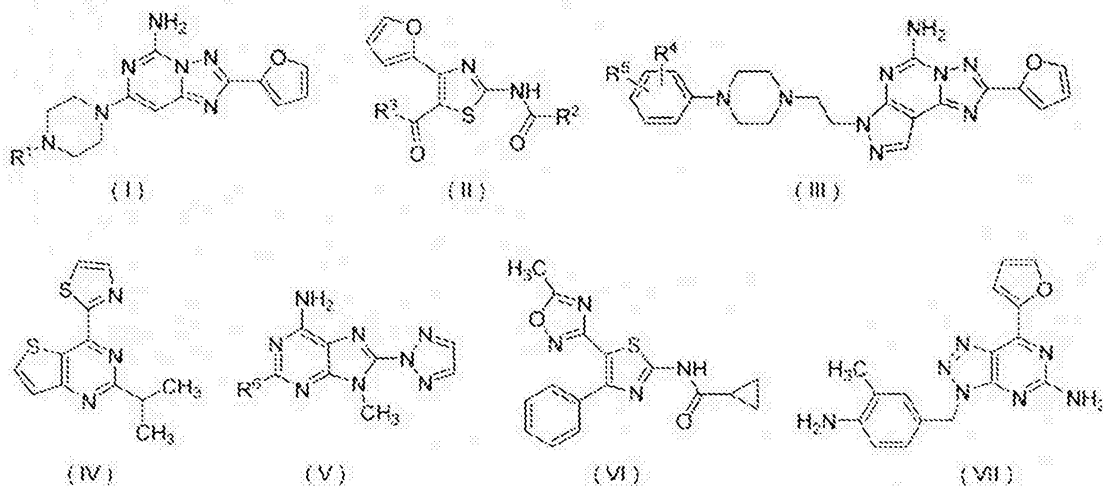
Sabe-se que adenosina é distribuída abundantemente em todo o corpo e apresenta uma variedade de atividades fisiológicas no sistema nervoso central, no músculo cardíaco, nos rins, no músculo liso e similares por meio de seus receptores (ver Documento não patente 4).

Por exemplo, sabe-se que antagonistas de adenosina  $A_1$  facilitam a defecação (*Jpn. J. Pharmacol.*, 1995, Vol.68, p.119). Ainda, o envolvimento do receptor de adenosina  $A_2A$ , particularmente no sistema nervoso central é conhecido. Sabe-se que os antagonistas do receptor de adenosina  $A_2A$  são usados como, por exemplo, medicamentos terapêuticos para doença de Parkinson (ver Documento não patente 5), ou medicamentos terapêuticos para desordem do sono (ver *Nature Neuroscience*, 2005, p.1; Documento patente 2).

Existem alguns registros com relação à relação entre receptores de adenosina e enxaqueca (ver Documentos não patente 6 a 13).

Por exemplo, compostos representados pelas seguintes fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) são conhecidos como compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva (ver Documento patentes 3 a 9 e Documentos não patente 14 e 15).

[Fórmula química 1]



(em que  $R^1$  representa metila, etila, propila, butila, ou 3-

metilbutila, ou qualquer um destes grupos substituídos com hidróxi; R<sup>2</sup> representa fenila, piridila, pirimidinila, 5,6-di-hidro-2H-piridilmetila, ou tetra-hidropiranilóxi, ou qualquer um destes grupos substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, metila, etila, metóxi e etóxi; R<sup>3</sup> representa piridila ou tetra-hidropiranila; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, ou 2-metoxietóxi; e R<sup>6</sup> representa metila, etila, propila, ou butila)

#### Documentos da tecnologia anterior

##### Documento patentes

Documento patente 1: WO2005/072739

Documento patente 2: WO2007/015528

5 Documento patente 3: WO98/42711

Documento patente 4: WO00/17201

Documento patente 5: WO2005/063743

Documento patente 6: WO2002/055524

Documento patente 7: WO2003/011864

10 Documento patente 8: WO2006/032273

Documento patente 9: WO2002/055083

##### Documentos não patente

Documento não patente 1: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, Vol.98, p.4687

15 Documento não patente 2: *Nature Neuroscience*, 2007, Vol.10, p.754

Documento não patente 3: *Neurological Research*, 2005, Vol.27, p.175

20 Documento não patente 4: *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, Vol.5, p.247

Documento não patente 5: *Progress in Neurobiology*, 2007,

Vol.83, p.332

Documento não patente 6: *Can. J. Neurol. Sci.*, 1998, Vol.253, p.55

Documento não patente 7: *Cephalalgia*, 2006, Vol.26, p.925

5 Documento não patente 8: *Cephalalgia*, 2007, Vol.27, p.177

Documento não patente 9: *Brain*, 2002, Vol.125, p.1392

Documento não patente 10: *Am. J. Physiol.*, 2001, Vol.281, H2018-H2027

10 Documento não patente 11: *J. Pharmacol. Sci.*, 2004, Vol.94, p.100

Documento não patente 12: *Pharmacological Reviews*, 1999, Vol.51, p.83

Documento não patente 13: *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, Vol.112, p.199

15 Documento não patente 14: *European Journal of Pharmacology*, 1994, Vol.267, p.335

Documento não patente 15: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, Vol.17, p.1376

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

20 Problemas a ser resolvidos pela invenção

Um objetivo da presente invenção é fornecer agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística do receptor de adenosina A<sub>2A</sub> ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e  
25 similares.

## Meios para resolver os problemas

A presente invenção diz respeito ao seguinte (1) a (47).

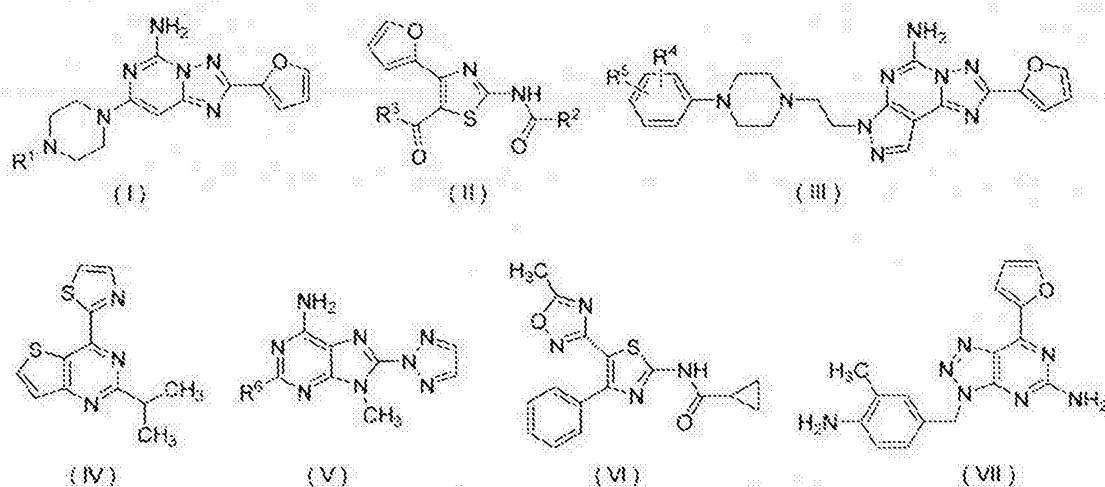
(1) Um agente terapêutico e/ou preventivo para enxaqueca que inclui, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade

antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(2) O agente de acordo com a reivindicação 1, em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

(3) O agente de acordo com (1), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

[Fórmula química 2]



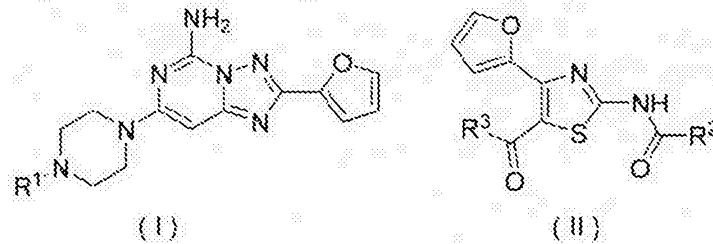
(em que  $R^1$  representa metila, etila, propila, butila, ou 3-metilbutila, ou qualquer um destes grupos substituídos com hidróxi;

$R^2$  representa fenila, piridila, pirimidinila, 5,6-di-hidro-2H-piridilmetila, ou tetra-hidropiranilóxi, ou qualquer um destes grupos substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, metila, etila, metóxi e etóxi;  $R^3$  representa piridila ou tetra-hidropiranila;  $R^4$  e  $R^5$  podem ser os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, ou 2-metoxietóxi; e  $R^6$  representa metila, etila, propila, ou butila)

(4) O agente de acordo com (1), em que o composto tendo uma

atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

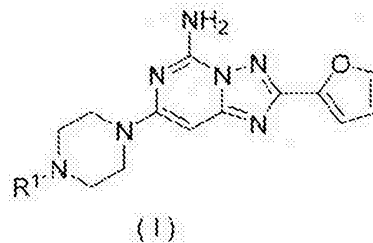
[Fórmula química 3]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(5) O agente de acordo com (1), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 4]

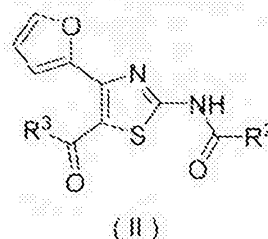


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

(6) O agente de acordo com (5), em que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

(7) O agente de acordo com (1), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 5]



(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(8) O agente de acordo com (7), em que  $R^3$  é piridila.

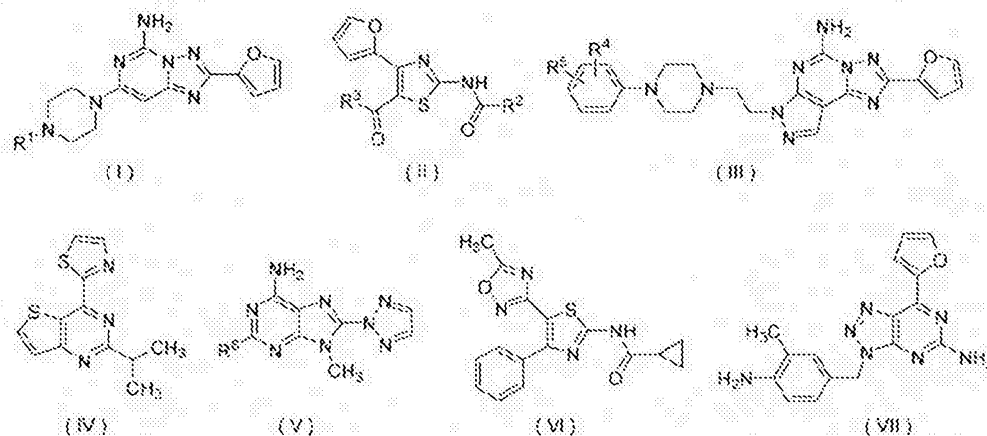
(9) O agente de acordo com (7), em que  $R^3$  é tetra-  
5 hidropiranila.

(10) Um método para tratar e/ou prevenir enxaqueca, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10 (11) O método de acordo com (10), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

15 (12) O método de acordo com (10), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

[Fórmula química 6]

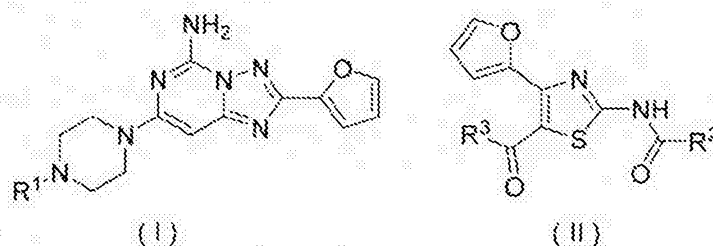


(em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

20 (13) O método de acordo com (10), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um

composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

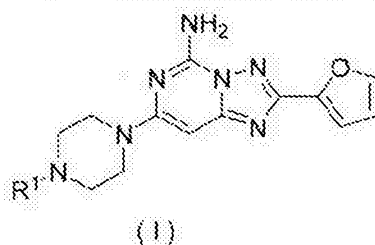
[Fórmula química 7]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

- 5                      (14) O método de acordo com (10), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 8]

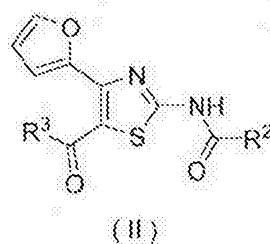


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

- 10                      (15) O método de acordo com (14), em que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

- 15                      (16) O método de acordo com (10), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 9]



(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(17) O método de acordo com (16), em que  $R^3$  é piridila.

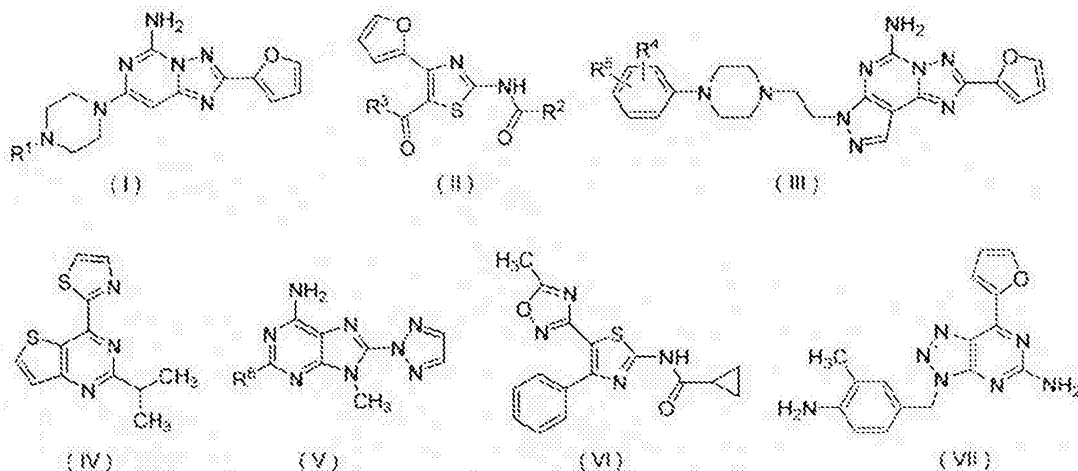
(18) O método de acordo com (16), em que  $R^3$  é tetra-  
5 hidropirânica.

(19) Uso de um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para enxaqueca.

10 (20) O uso de acordo com (19), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

15 (21) O uso de acordo com (19), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

[Fórmula química 10]

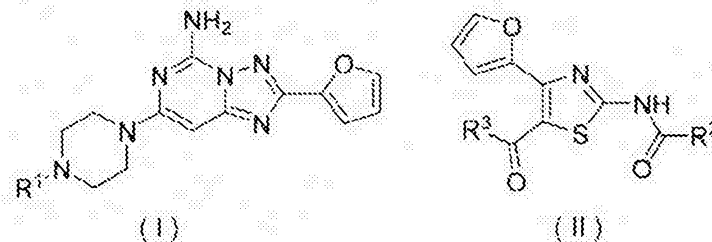


(em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(22) O uso de acordo com (19), em que o composto tendo uma

atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

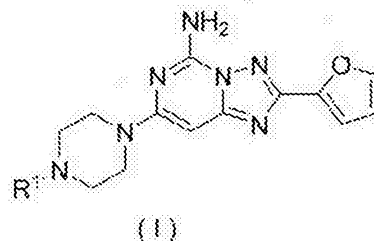
[Fórmula química 11]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(23) O uso de acordo com (19), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 12]

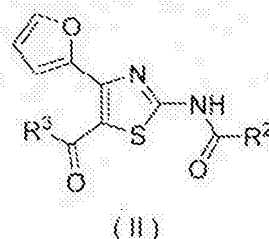


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

(24) O uso de acordo com (23), em que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

(25) O uso de acordo com (19), em que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 13]



(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(26) O uso de acordo com (25), em que  $R^3$  é piridila.

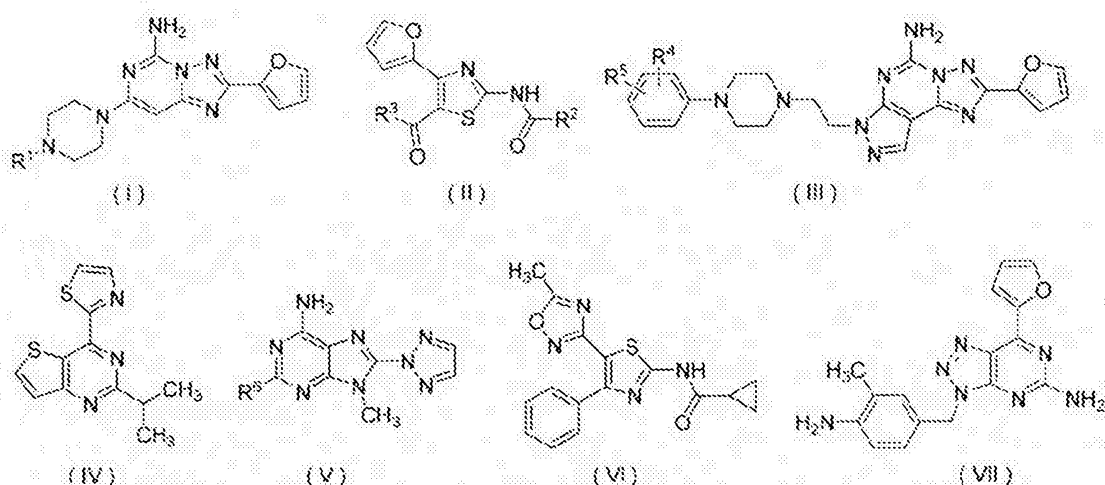
(27) O uso de acordo com (25), em que  $R^3$  é tetra-  
5 hidropiranila.

(28) Um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca.

(29) Um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do  
10 mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, em que o composto tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

(30) Um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do  
15 mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, em que o composto é selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

[Fórmula química 14]

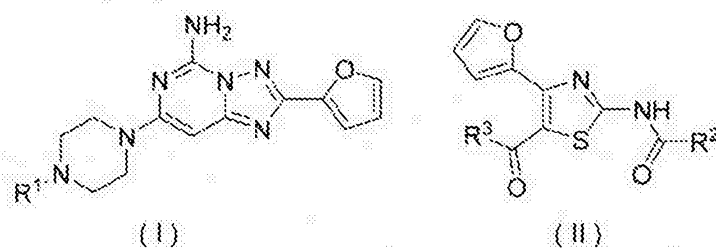


(em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(31) Um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, em que o

composto é representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

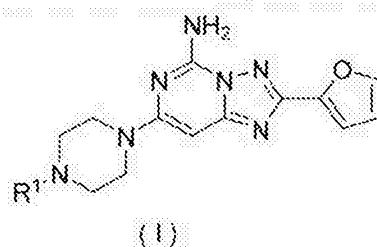
[Fórmula química 15]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

- 5                      (32) Um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, em que o composto é representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 16]

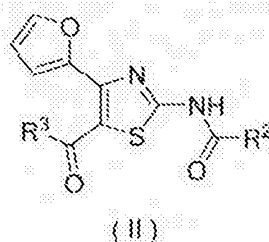


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

- 10                      (33) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com (32), em que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

- 15                      (34) Um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, em que o composto é representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 17]



(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

(35) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com (34), em que  $R^3$  é piridila.

5 (36) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com (34), em que  $R^3$  é tetra-hidropiranila.

(37) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (9), em que a enxaqueca é enxaqueca com aura.

10 (38) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (9), em que a enxaqueca é enxaqueca sem aura.

(39) Um agente terapêutico e/ou preventivo para dor de cabeça que compreendo composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de qualquer um de (1) a (9).

15 (40) O método de acordo com qualquer um de (10) a (18), em que a enxaqueca é enxaqueca com aura.

(41) O método de acordo com qualquer um de (10) a (18), em que a enxaqueca é enxaqueca sem aura.

(42) O uso de acordo com qualquer um de (19) a (27), em que a enxaqueca é enxaqueca com aura.

20 (43) O uso de acordo com qualquer um de (19) a (27), em que a enxaqueca é enxaqueca sem aura.

(44) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de (28) a (36), em que a enxaqueca é enxaqueca com aura.

25 (45) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de (28) a (36), em que a enxaqueca é enxaqueca sem aura.

(46) Um método para tratar e/ou prevenir dor de cabeça, que compreendo composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de

qualquer um de (1) a (9).

(47) Uso do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de qualquer um de (1) a (9) para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor de cabeça.

## 5 Efeitos da invenção

A presente invenção pode fornecer agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e similares.

## 10 Modo de realizar a invenção

No seguinte, o composto representado pela fórmula geral (I) também será referido como o composto (I). Os compostos tendo outros números de fórmula também são referidos da mesma maneira.

15 O composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva da presente invenção é preferivelmente um composto que tem uma forte atividade antagonística para o receptor de adenosina  $A_2A$  entre vários subtipos (por exemplo, receptores de adenosina  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$ ) dos receptores de adenosina.

20 Desta maneira, um composto tendo forte afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  é preferido como o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva da presente invenção. Por exemplo, o composto é preferivelmente um composto que tem 50 % ou mais de efeito inibitório em uma concentração de composto de teste de  $3 \times 10^{-8}$  mol/L, mais preferivelmente um composto tendo 50 % ou mais de efeito inibitório em uma concentração de composto de teste de  $1 \times 10^{-8}$  mol/L, ainda  
25 preferivelmente um composto tendo 50 % ou mais de efeito inibitório em uma concentração de composto de teste de  $3 \times 10^{-9}$  mol/L, ainda mais preferivelmente um composto tendo 50 % ou mais de efeito inibitório em uma concentração de composto de teste de  $1 \times 10^{-9}$  mol/L, conforme medido pelo

teste de ligação ao receptor de adenosina  $A_2A$  descrito no exemplo de teste 1 a seguir. Ainda, o composto é preferivelmente um composto tendo um efeito inibitório com uma constante de inibição (valor  $K_i$ ; obtido no mesmo teste) de 30 nmol/L ou menos mais preferivelmente um composto tendo um efeito inibitório com uma constante de inibição de 10 nmol/L ou menos ainda preferivelmente um composto tendo um efeito inibitório com uma constante de inibição de 3 nmol/L ou menos ainda mais preferivelmente um composto tendo um efeito inibitório com uma constante de inibição de 1 nmol/L ou menos.

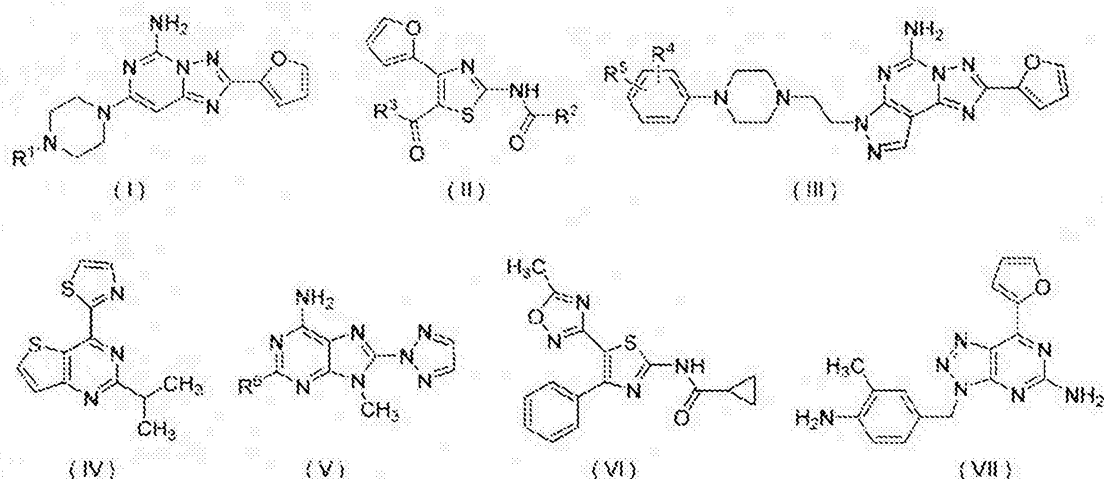
Ainda, o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva usado na presente invenção é preferivelmente um composto tendo afinidade seletiva para o receptor de adenosina  $A_2A$  entre vários subtipos dos receptores de adenosina. Por exemplo, um composto tendo uma maior afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  que para o receptor de adenosina  $A_1$  é preferível. Especificamente, por exemplo, o composto é preferivelmente um composto tendo 5 vezes ou mais afinidade, mais preferivelmente 10 vezes ou mais afinidade, ainda preferivelmente 50 vezes ou mais afinidade, ainda mais preferivelmente 100 vezes ou mais afinidade, acima de tudo preferivelmente 500 vezes ou mais afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

A afinidade pode ser determinada de acordo com a maneira convencional, por exemplo de acordo com o método do exemplo de teste 1 a seguir, ou os métodos descritos em, por exemplo, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987, 355(1), p.59-63; *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987, 355(2), p.204-210; ou *Br. J. Pharmacol.* 1996, 117(8), p.1645-1652.

Os compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes são exemplos mais

específicos do composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva da presente invenção.

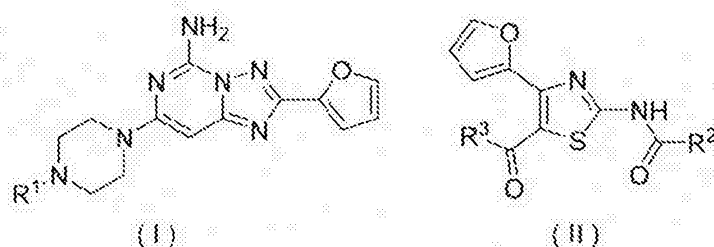
[Fórmula química 18]



(em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

O composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva da presente invenção é mais preferivelmente um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[Fórmula química 19]

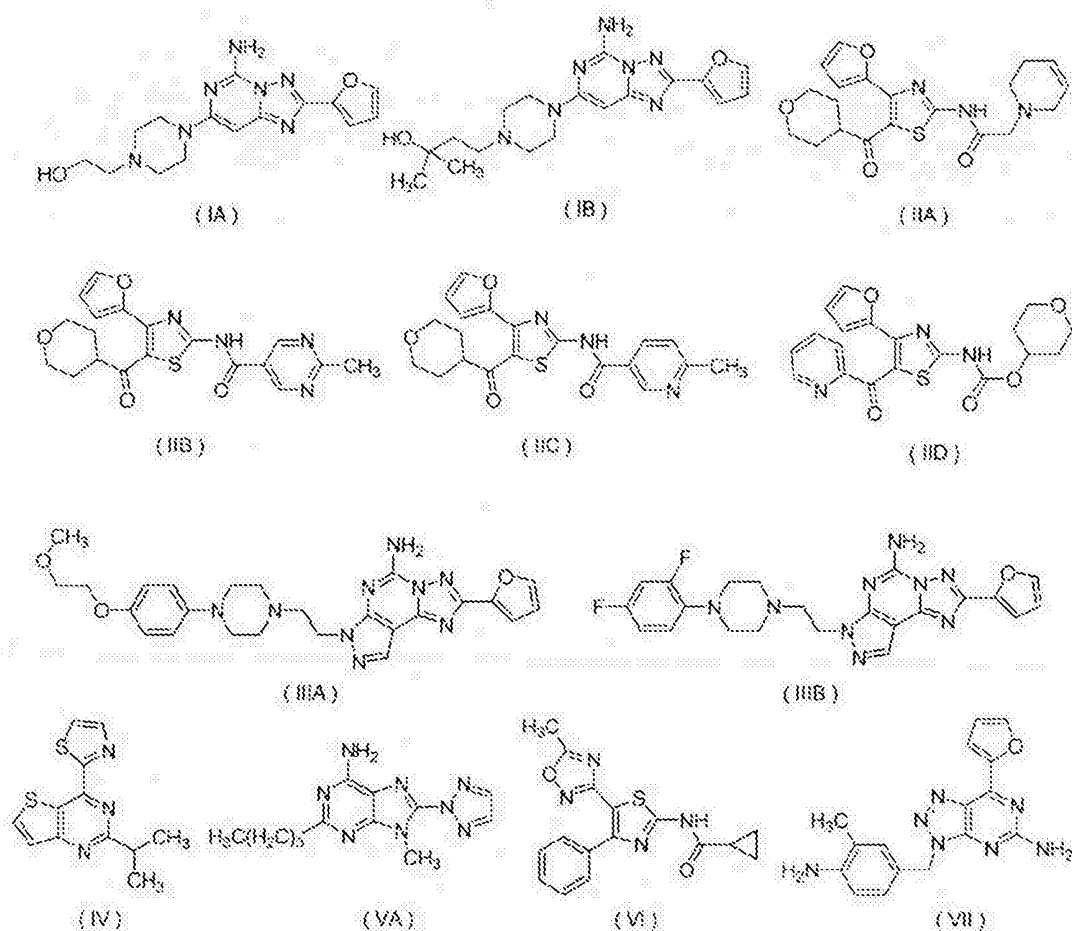


(em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

Mais especificamente, por exemplo, o composto representado pela seguinte fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (IIIA), (IIIB), (IV), (VA), (VI), ou (VII), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é preferível e o composto representado pela seguinte fórmula (IA), (IB), (IIA),

(IIB), (IIC), ou (IID) é mais preferível.

[Fórmula química 20]



Os sais farmacologicamente aceitáveis do composto tendo uma atividade antagonista receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva usados na presente invenção incluem, por exemplo, sais de adição de ácido, sais metálicos, sais de amônio, sais de adição de amina orgânicos, sais de adição de aminoácido e similares farmacologicamente aceitáveis.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto tendo uma atividade antagonista receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva usados na presente invenção incluem, por exemplo, sais de ácido inorgânico, tais como cloridrato, bromidrato, nitrato, sulfato e fosfato; sais de ácido orgânico, tais como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato e metano sulfonato e similares. Exemplos dos sais metálicos farmacologicamente aceitáveis incluem sais de metal alcalino, tais como um sal

de sódio e um sal de potássio; sais de metal alcalino terroso, tais como um sal de magnésio e um sal de cálcio; um sal de alumínio; um sal de zinco e similares. Exemplos dos sais de amônio farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, tetrametilamônio e similares. Exemplos dos sais de adição de amina orgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de morfolina, piperidina, ou similares. Exemplos dos sais de adição de aminoácido farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutâmico, ou similares.

O composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo usado na presente invenção pode ser produzido de acordo com os métodos convencionalmente conhecidos, respectivamente. Por exemplo, composto (I) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO98/42711, WO00/17201, ou similares. Composto (II) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2005/063743 ou similares. Composto (III) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2001/092264 ou similares. Composto (IV) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2002/055524 ou similares. Composto (V) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2003011864 ou similares. Composto (VI) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2006/032273 ou similares. Composto (VII) pode ser produzido de acordo com os métodos descritos em, por exemplo, WO2002/055083 ou similares.

Os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva usados na presente invenção podem existir como estereoisômeros, tais como isômeros geométricos ou isômeros óticos, ou tautômeros. Estes e todos os outros isômeros e misturas destes possíveis também podem ser usados para, por exemplo, os agentes terapêuticos e/ou

protetores para enxaqueca da presente invenção.

Para obter um sal do composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva usado na presente invenção, quando o composto é obtido na forma de um sal, ele pode ser purificado como ele é. Ainda, quando o composto é obtido em uma forma livre, o composto pode ser dissolvido ou suspenso em um solvente adequado, seguido pela adição de um ácido ou uma base para formar um sal. Então, o sal resultante pode ser isolado e purificado.

Os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo usados na presente invenção podem existir na forma de um aduto com água ou vários solventes. Tais adutos também podem ser usados para, por exemplo, os agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca e os métodos para tratar e/ou prevenir enxaqueca da presente invenção.

Exemplos de desordens que podem ser tratadas e/ou prevenidas, por exemplo, pelos agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca e os métodos para tratar e/ou prevenir enxaqueca da presente invenção incluem vários tipos de enxaqueca apresentados, por exemplo, em *The International Classification of Headache Disorders, 2a edição (ICHD-II)* (The International Headache Society (IHS) 2003). Exemplos específicos incluem enxaqueca sem aura, enxaqueca com aura, síndromes periódicas da infância (com transição frequente para enxaqueca), enxaqueca retinal, complicações da enxaqueca, enxaqueca provável e similares. Estes incluem enxaquecas em mulheres durante a menstruação, tais como enxaqueca menstrual, enxaquecas vistas em jovens, tais como enxaqueca infantil e similares.

O seguinte especificamente descreve a atividade biológica de compostos representativos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, com base nos exemplo de testes.

Exemplo de teste 1: Atividade de ligação ao receptor de adenosina

(1) Teste de ligação ao receptor de adenosina A<sub>2</sub>A

O teste é realizado de acordo com o método de Bruns *et al.* (*Molecular Pharmacology*, Vol.29, p.331, 1986).

5                   Estriado de rato (rato SD, Japan SLC, Inc.) é suspenso em 50 mL de tampão cloridrato de tris(hidroximetil)-aminometano resfriado em gelo (Tris HCl) (50 mmol/L, pH 7,7), usando um homogeneizador Polytron (Kinematica, Inc.). A suspensão é centrifugada (48.000 × g, 20 minutos) e o precipitado resultante é ressuspenso adicionando a mesma quantidade de  
10                   tampão Tris HCl (50 mmol/L) a ela, seguido por centrifugação nas mesmas condições. O precipitado final resultante é suspenso em tampão Tris HCl (50 mmol/L) [contendo cloreto de magnésio (10 mmol/L) e adenosina desaminase (0,02 unidades/mg de tecido) (Sigma)] para preparar a suspensão na concentração de tecido de 5 mg (peso úmido)/mL.

15                   A 100 µL da suspensão de célula purificada, 80 µL de CGS-21680 marcado com trítio {<sup>3</sup>H-2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-(N-etilcarboxamido)adenosina: 40 Ci/mmol; New England Nuclear [*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol.251, p.888, 1989]} (concentração final de 6,0 mmol/L) e 20 µL da solução de composto de teste  
20                   (solução de sulfóxido de dimetila do composto de teste diluído com tampão Tris HCl) são adicionados. A mistura repousa naturalmente a 25°C por 120 minutos, seguido por rápida filtração por sucção usando papel de filtro de fibra de vidro (GF/C; Whatman) e então imediatamente lavada três vezes com 200 µL de tampão Tris HCl resfriado em gelo (50 mmol/L). O papel de filtro  
25                   de fibra de vidro é então colocado em um frasco e líquido MicroScinti (PKI) é adicionado. Então, a radioatividade é medida com um TopCount (PerkinElmer).

Porcentagem de inibição da ligação ao receptor de adenosina A<sub>2</sub>A (ligação a 3H-CGS21680) pelo composto de teste pode ser calculada

pela seguinte equação.

[Equação 1]

$$\text{Porcentagem de inibição (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{Quantidade de ligação na presença de medicamento} - \text{quantidade de ligação não específica}}{\text{Quantidade total de ligação} - \text{quantidade de ligação não específica}} \right) \times 100$$

Na equação, a quantidade total de ligação refere-se à radioatividade ligada de  $^3\text{H}$ -CGS21680 na ausência do composto de teste.

5 A quantidade de ligação não específica refere-se à radioatividade ligada de  $^3\text{H}$ -CGS21680 na presença de 100  $\mu\text{mol/L}$  de ciclopentiladenosina (CPA; Sigma). A quantidade de ligação na presença de medicamento refere-se à radioatividade ligada de  $^3\text{H}$ -CGS21680 na presença do composto de teste.

10 No teste anterior, a porcentagem de inibição para o receptor de adenosina  $A_2A$  em diferentes concentrações do composto de teste ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e a concentração de composto de teste na qual o composto de teste inibe a ligação em 50 % ( $IC_{50}$ ) pode ser calculada apropriadamente ajustando a concentração do composto de teste.

15 A constante de inibição (valor  $K_i$ ) do composto de teste para o ligação ao receptor de adenosina  $A_2A$  pode ser calculada de acordo com a seguinte equação.

[Equação 2]

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

20 Na equação, L denota a concentração do  $^3\text{H}$ -CGS21680 usada no teste e  $K_d$  é a constante de dissociação do  $^3\text{H}$ -CGS21680 usado no teste.

Em vez de  $^3\text{H}$ -CGS21680, por exemplo,  $^3\text{H}$ -SCH58261 [ $^3\text{H}$ -5-amino-7-(2-feniletil)-2-(2-furil)pirazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidina (sintetizado por GE healthcare bio-sciences)] pode ser usado.

25 A afinidade do composto de teste para o receptor de adenosina  $A_2A$  pode ser confirmada pelo teste anterior.

(2) Teste de ligação ao receptor de adenosina  $A_1$

A constante de inibição (valor  $K_i$ ) do composto de teste para o

receptor de adenosina  $A_1$  pode ser calculada da mesma maneira que em (1), usando os materiais a seguir.

Especificamente, por exemplo, membrana de célula que expressa o receptor  $A_1$  de rato (PerkinElmer) é usada e, por exemplo, CHA marcado com trítio [ $N^6$ -ciclo-hexiladenosina (PerkinElmer)] é usado como o composto marcado. Para a medição da quantidade de ligação não específica, radioatividade ligada a  $^3H$ -CHA é medida na presença de, por exemplo, 10  $\mu$ mol/L DPCPX [1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina (Sigma)].

A afinidade do composto de teste para o receptor de adenosina  $A_1$  pode ser confirmada pelo teste anterior.

Pelos testes anteriores (1) e (2), as afinidades seletivas dos compostos (I) a (VII) e similares para o receptor de adenosina  $A_2A$  podem ser confirmadas.

Alguns dos exemplos das afinidades para o receptor de adenosina  $A_2A$  da forma determinada pelo teste anterior com os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes usados na presente invenção são apresentados a seguir.

[Tabela 1]

Tabela 1

| Número do composto | Porcentagem de inibição para ligação ao receptor de adenosina $A_2A$ (ligação a $^3H$ -CGS21680) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (IA)               | 75 %*                                                                                            |
| (IB)               | 81 %**                                                                                           |

\*: Porcentagem de inibição a 100 nmol/L de composto (IA)

\*: Porcentagem de inibição a 1,000 nmol/L de composto (IB)

Exemplo de teste 2: Atividade de ligação ao receptor de adenosina (2)

(1) Teste de ligação ao receptor de adenosina  $A_2A$  humano

O teste é realizado de acordo com o método de, por exemplo, Varani *et al.* [*British Journal of Pharmacology*, Vol.117, p.1693 (1996)].

Especificamente, por exemplo, receptores de adenosina  $A_2A$  recombinantes humanos são expressos em células HEK-293. As membranas

celulares das células que expressam o receptor são coletadas e uma suspensão de membrana celular é preparada. Depois da diluição com tampão Tris HCl, CGS-21680 marcado com trítio (50 mmol/L) e uma solução de composto de teste (solução de sulfóxido de dimetila do composto de teste) são adicionados à suspensão de membrana celular para ligação aos receptores. Depois da reação, a mistura é submetida a filtração rápida por sucção usando papel de filtro de fibra de vidro e a radioatividade do papel de filtro de fibra de vidro é medida. Desta maneira, a porcentagem de inibição do composto de teste para o ligação ao receptor de adenosina A<sub>2</sub>A (ligação a 3H-CGS21680) pode ser determinada.

Porcentagem de inibição pode ser calculada de acordo com a seguinte equação.

[Equação 3]

$$\text{Porcentagem de inibição (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{Quantidade de ligação na presença de medicamento} - \text{quantidade de ligação não específica}}{\text{Quantidade total de ligação} - \text{quantidade de ligação não específica}} \right) \times 100$$

Na equação, a quantidade total de ligação refere-se à radioatividade ligada de <sup>3</sup>H-CGS21680 na ausência do composto de teste. A quantidade de ligação não específica refere-se à radioatividade ligada de <sup>3</sup>H-CGS21680 na presença de 50 µmol/L 5'-N-etil carboxamida adenosina (NECA) ou 100 µmol/L CPA. A quantidade de ligação na presença de medicamento refere-se à radioatividade ligada de <sup>3</sup>H-CGS21680 na presença do composto de teste.

No teste anterior, a porcentagem de inibição para o receptor de adenosina A<sub>2</sub>A humano em diferentes concentrações do composto de teste ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e a concentração de composto de teste na qual o composto de teste inibe a ligação em 50 % (IC<sub>50</sub>) pode ser calculada ajustando apropriadamente a concentração do composto de teste.

A constante de inibição (valor K<sub>i</sub>) do composto de teste para a ligação ao receptor de adenosina A<sub>2</sub>A humano pode ser calculada de acordo

com a seguinte equação.

[Equação 4]

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

Na equação, L denota a concentração do  $^3\text{H}$ -CGS21680 usado no teste e  $K_d$  é a constante de dissociação do  $^3\text{H}$ -CGS21680 usada no teste.

Em vez de  $^3\text{H}$ -CGS21680, por exemplo,  $^3\text{H}$ -SCH58261 pode ser usado.

## (2) Teste de ligação ao receptor de adenosina $A_1$ humano

A constante de inibição (valor  $K_i$ ) do composto de teste para o receptor de adenosina  $A_1$  humano pode ser calculada da mesma maneira que em (1), usando os materiais a seguir.

Especificamente, por exemplo, membranas de células CHO que expressam receptor  $A_1$  humano são usadas e, por exemplo, DPCPX marcado com trítio é usado como o composto marcado. A quantidade de ligação não específica pode ser determinada medindo a radioatividade ligada de  $^3\text{H}$ -DPCPX na presença de, por exemplo, 100  $\mu\text{mol/L}$  R(-)-PIA((-)- $\text{N}^6$ -2-fenilisopropil adenosina). A afinidade do composto de teste para o receptor de adenosina  $A_1$  humano pode ser confirmada desta maneira.

Pelos testes anteriores (1) e (2), as afinidades seletivas dos compostos (I) a (VII) e similares para o receptor de adenosina  $A_2A$  humano podem ser confirmadas.

## (3) Afinidade do composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo usado na presente invenção para receptor de adenosina humano

Alguns dos exemplos das afinidades dos compostos (IIA) a (IID) para o receptor de adenosina  $A_1$  humano e receptor de adenosina  $A_2A$  humano são apresentados a seguir. Note que os resultados de teste a seguir são os resultados de médicos realizados por MDS Pharma Services Inc. de acordo com os métodos anteriores.

[Tabela 2]

| Tabela 2 Afinidade para receptores de adenosina |                                                                                                               |                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número do composto                              | Porcentagem de inibição para ligação ao receptor de adenosina A <sub>2A</sub> humano (ligação a 3H-CGS21680)* | Porcentagem de inibição para a ligação ao receptor de adenosina A <sub>1</sub> humano (ligação a 3H-DPCPX)* |
| (IIA)                                           | 92 %                                                                                                          | 14 %                                                                                                        |
| (IIB)                                           | 98 %                                                                                                          | 4 %                                                                                                         |
| (IIC)                                           | 88 %                                                                                                          | 29 %                                                                                                        |
| (IID)                                           | 100 %                                                                                                         | 28 %                                                                                                        |

\*Porcentagem de inibição a 100 nmol/L de composto

As afinidades seletivas dos compostos (IIA) a (IID) para o receptor de adenosina A<sub>2A</sub> humano foram confirmadas pelos testes anteriores.

#### 5 Exemplo de teste 3: Efeito de vasoconstrição cerebral

Cães foram anestesiados por administração intravenosa de pentobarbital de sódio, sangrados por decapitação e submetidos a craniotomia.

As artérias basilares foram removidas e corpos de prova do  
 10 anel di músculo liso vascular cerebral medindo cerca de 2 mm de largura foram preparados. Cada corpo de prova do anel foi fixado a uma agulha de injeção (cortada em um pedaço de 2 mm) com um fio de seda. A agulha de injeção foi fixada em um suspensório instalado em um Easy Magnus Device (Modelo: UC-2; Kishimoto Medical Instruments) e o corpo de prova  
 15 estabilizou naturalmente por 60 minutos ou mais em uma tensão de repouso de 0,2 g (1,96 mN) em uma solução nutritiva a 37°C. O músculo liso vascular cerebral foi relaxado com 2 µL de uma solução aquosa de adenosina 10 mmol/L adicionada ao banho (2 mL) do Easy Magnus Device e o composto de teste foi adicionado cumulativamente como uma solução de 1 µL de  
 20 sulfóxido de dimetila 0,2 mmol/L, uma solução de 1 µL de sulfóxido de dimetila 0,4 mmol/L e uma solução de 0,7 µL de 2 sulfóxido de dimetila mmol/L nesta ordem (grupo adicionado ao composto de teste). Separadamente, da mesma maneira que no grupo administrado com composto de teste, sulfóxido de dimetila sozinho foi cumulativamente adicionado no

lugar do composto de teste (grupo adicionado com solvente). A contração do músculo liso vascular cerebral foi então registrada em um gravador (Yokogawa Electric Corporation) de um transdutor (Nihon Kohden Corporation) conectado ao suporte, ao qual o corpo de prova foi fixado, por meio de um amplificador de pressão de tensão (Nihon Kohden Corporation) (n = 6).

O relaxamento do músculo liso vascular cerebral removido pela adição de adenosina foi confirmado. O efeito de vasoconstrição cerebral foi determinado como a porcentagem de inibição (%) do relaxamento do músculo liso vascular cerebral induzido por adenosina e comparação foi feita entre o grupo adicionado com composto de teste e o grupo adicionado com solvente.

O teste demonstra que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo da presente invenção pode suprimir o relaxamento cerebrovascular induzido por adenosina.

O resultado do teste anterior confirmou que o grupo adicionado com composto (IIC; 10 nmol/L) teve um efeito de supressão significativo (porcentagem de inibição:  $97.4 \pm 1.8$  %) sobre o grupo adicionado com solvente (porcentagem de inibição:  $0.6 \pm 7.6$  %). O efeito também foi confirmado, por exemplo, no composto (IB).

O resultado, além do mais, sugere que os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) e similares, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes são usados como agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca.

Exemplo de teste 4: Efeito no aumento do fluxo sanguíneo cerebral por eletroestimulação do nervo trigeminal de rato anestesiado. O teste foi realizado de acordo com o método de Tsukahara *et al.* [*Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol.14, P. 8 (2002)].

Ratos SD (machos, Charles River) foram anestesiados por administração intraperitoneal de pentobarbital de sódio (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). A região cervical de cada rato foi aberta e um cateter traqueal foi inserido. Um cateter que mede a pressão sanguínea foi inserido na artéria femoral direita. O rato foi fixado em um instrumento estereostático (instrumento estereostático para ratos; Summit Medical) e a temperatura corporal foi mantida a 37°C em uma almofada de aquecimento que mantém a temperatura corporal (Modelo: CMA/150; Carnegie Medicine). Um moinho elétrico (Modelo: C-201; Urawa Kogyo) foi usado para formar uma janela craniana com um diâmetro de 5 mm (coordenada central da janela craniana AP: -1.5, L: -1, H: -1.5) e o fluxo sanguíneo cerebral foi medido. Um Laser Doppler Flowmeter (Modelo: ALF-2100; Advance) foi usado para a medição de fluxo sanguíneo cerebral. Cada pressão sanguínea média foi registrada em um gravador (Modelo: PE3066; Yokogawa Electric Corporation) por meio da medição de um transdutor de pressão (Modelo: DX-312, Nihon Kohden Corporation) por meio de um amplificador de pressão de tensão (Modelo: AP-612GA; Nihon Kohden Corporation), usando um sistema de polígrafo (Modelo: RM6000; Nihon Kohden Corporation). Pressão parcial de gás do sangue arterial (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) foi medida usando um sistema de hemoanálise portátil (Modelo: AVL-OPTI-CCA; Sysmex).

A porção distal do nervo trigeminal foi desanexada e fixada em um eletrodo bipolar de estimulação (linha de tungstênio, 5 mm de largura). Uma onda retangular (30 Hz, 2-8 V) que mostrou o aumento do fluxo sanguíneo máximo foi ajustada para a eletroestimulação aplicada por meio do nervo trigeminal, usando um bio-eletroestimulador (Modelo: SEN-3301; Nihon Kohden Corporation) e um isolador (Modelo: SS-201J; Nihon Kohden Corporation). A eletroestimulação do nervo trigeminal foi aplicada por 30 segundos em intervalos de 5 minutos e o composto de teste ou o solvente que dado depois do aumento do fluxo sanguíneo estimulado ficou

estável. Mudanças no fluxo sanguíneo cerebral por eletroestimulação depois de 10, 20 e 30 minutos da administração foram medidas e os efeitos do composto de teste e o solvente foram comparados.

Quando o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva da presente invenção foi usado como o composto de teste, o aumento no fluxo sanguíneo cerebral intracraniano pela ativação do nervo trigeminal foi suprimido no grupo administrado com composto de teste.

A partir deste resultado considera-se que os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) e similares, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes são eficazes como agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca.

Exemplo de teste 5: Efeito no extravasamento na dura mater induzido pela eletroestimulação do nervo trigeminal de rato anestesiado

Ratos SD (macho, Charles River) foram anestesiados por administração intraperitoneal de pentobarbital de sódio (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). A porção distal do nervo trigeminal foi desanexada e fixada em um eletrodo bipolar de estimulação (linha de tungstênio, 5 mm de largura). Depois de 5 minutos da administração intravenosa de Evans Blue (10 % p/v, 30 mL/kg; Sigma), o nervo trigeminal foi eletroestimulado por 30 segundos da mesma maneira que no exemplo de teste 3. Depois da perfusão transcardial imediata com salina fisiológica por 5 minutos, a dura mater foi removida e pesada para encontrar o peso úmido. O Evans Blue na dura mater foi extraído com formamida (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 60°C por 24 horas e absorbância a 625 nm foi medida usando um espectrômetro de absorção (Modelo: Power Wave X; Bio-Tec-Instrument). A concentração de Evans Blue no extrato foi calculada a partir da curva padrão criada a partir de uma amostra padrão de Evans Blue e compensada com o peso da dura mater. O composto de teste ou o solvente foi

dado 30 minutos antes da eletroestimulação. Vazamento de Evans Blue na dura mater foi comparado entre o grupo administrado com composto de teste e o grupo administrado com solvente.

Demonstrou-se que o extravasamento na dura mater baseado na ativação do nervo trigeminal pode ser suprimido no grupo administrado com composto de teste quando o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva da presente invenção é usado como o composto de teste.

A partir deste resultado de teste considera-se que os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) e similares, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes são eficazes como agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca.

Exemplo de teste 6: Efeito na depressão de espalhamento cortical em rato anestesiado

O teste foi realizado usando o aumento repetido do fluxo sanguíneo cerebral secundário por depressão de espalhamento cortical [*NeuroReport*, Vol.17, p.1709 (2006)] como um índice. Existe um registro que medicamentos que previnem enxaqueca têm efeitos de supressão para depressão de espalhamento cortical [*Annals of Neurology*, Vol.59, p.652 (2006)].

Ratos SD (macho, Charles River) foram anestesiados por administração intraperitoneal de pentobarbital de sódio (60 mg/kg; Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). A região cervical foi aberta e um cateter traqueal foi inserido. Um cateter que mede a pressão sanguínea foi inserido na artéria femoral direita. O rato foi fixado em um instrumento estereostático (instrumento estereostático para ratos; Summit Medical) e a temperatura corporal foi mantida a 37°C em uma almofada de aquecimento que mantém a temperatura corporal (Modelo: CMA/150; Carnegie Medicine). Duas janelas

cranianas, cada com um diâmetro de cerca de 5 mm, foram formadas sobre o córtex cerebral (uma janela craniana para medir fluxo sanguíneo cerebral; AP: -1.5, L: -1, H: -1.5 e uma janela craniana usada para adicionar uma solução de cloreto de potássio; AP: -4.5, L: -1, H: -4.5). Um Laser Doppler Flowmeter (Modelo: ALF-2100; Advance) foi usado para a medição de fluxo sanguíneo cerebral. Pressão sanguínea média foi registrada em um gravador tipo caneta (Modelo: Type 3066; Yokogawa Electric Corporation) por meio da medição de um transdutor de pressão (Modelo: DX-312; Nihon Kohden Corporation) por meio de um amplificador de pressão de tensão (Modelo: AP-612GA; Nihon Kohden Corporation), usando um sistema de polígrafo (Modelo: RM6000; Nihon Kohden Corporation). Pressão parcial de gás do sangue arterial (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) foi medida usando um sistema de hemoanálise portátil (Modelo: AVL-OPTI-CCA; Sysmex).

Depois da adição de uma solução de cloreto de potássio (2 mol/L, 0,01 mL) por meio da janela craniana, mudanças no fluxo sanguíneo cerebral por um período de tempo de 30 minutos foram medidas para avaliar a depressão de espalhamento cortical. O composto de teste ou o solvente foi administrado 30 minutos antes da adição de cloreto de potássio. A influência no aumento repetido do fluxo sanguíneo cerebral foi comparada entre o grupo administrado com composto de teste e o grupo solvente.

Demonstrou-se que o aumento repetido no fluxo sanguíneo cerebral pode ser suprimido no grupo administrado com composto de teste quando o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo da presente invenção é usado como o composto de teste.

A partir deste resultado de teste considera-se que os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes são eficazes como agentes preventivos para enxaqueca.

Também considera-se, a partir deste resultado, que resistência ao medicamento não desenvolve-se pela administração repetida dos compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

O composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da presente invenção pode ser administrado sozinho. Entretanto, normalmente, o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da presente invenção é preferivelmente fornecido em várias preparações farmacêuticas. Tais preparações farmacêuticas podem ser usadas para animais e humanos.

A preparação farmacêutica de acordo com a presente invenção pode conter como o ingrediente ativo um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo tanto sozinho quanto como uma mistura com qualquer outro ingrediente ativo terapêutico. Além disso, estas preparações farmacêuticas são preparadas misturando o ingrediente ativo com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, diluentes, solventes, excipientes, ou similares) e então submetendo a mistura a qualquer método bem conhecido no campo técnico de farmácia.

Como para a via de administração, prefere-se selecionar a via mais eficaz de administração para o tratamento. Exemplos da via de administração incluem administração oral e administração parenteral, por exemplo, tais como administração intravenosa, nasal e inalação.

Exemplos de forma de dosagem incluem comprimidos, injeções, preparações nasais, inalações e similares.

Formas de dosagem adequadas para a administração oral, por exemplo, comprimidos, podem ser preparadas usando excipientes, tais como

lactose, desintegrantes, tais como amido, lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ou aglutinantes, tais como hidroxipropilcelulose, ou similares.

Formas de dosagem adequadas para a administração parenteral, por exemplo, injeções, podem ser preparadas usando diluentes ou solventes, tais como uma solução salina, uma solução de glicose ou uma  
5 mistura de salmoura e solução de glicose, ou similares.

A preparação nasal pode ser preparada como uma preparação de solução, por exemplo, adicionando o ingrediente ativo a água purificada estéril com componente(s) opcional incluindo, por exemplo, agentes de tonicidade, tais como cloreto de sódio, antissépticos, tais como um éster do ácido *p*-hidroxibenzóico, agentes tamponantes, tais como um tampão de fosfato, ou similares. Alternativamente, a preparação nasal pode ser preparada como uma preparação de suspensão misturando o ingrediente ativo com dispersante(s), tais como polietileno glicol 400, ou similares, ou como uma  
10 preparação em pó misturando o ingrediente ativo com carreador(s), tais como hidroxipropilcelulose com componente(s) opcional incluindo, por exemplo, base(s) aderente(s) à mucosa, tais como Carbopol, ou similares.

As inalações podem ser preparadas combinando o ingrediente ativo, tanto em uma forma de pó quanto líquida, em aerossol(s) de inalação ou carreador(s) e carregando a mistura no inalador(s), por exemplo, tais como  
20 inalador(s) de dose medida, nebulizador(s), ou inalador(s) de pó seco. Uma ampla faixa de aerossóis de inalação comercialmente conhecidos pode ser usada incluindo, por exemplo, um gás de cloro fluorcarboneto, tais como CFC-11; um gás CFC alternativo, tais como HFA-227; um gás de hidrocarboneto, tais como propano, isobutano e *n*-butano; éter dietílico; um  
25 gás nitrogênio; um gás dióxido de carbono e similares. Uma ampla faixa de carreadores convencionalmente conhecidos pode ser usada incluindo, por exemplo, açúcares, alcoóis de açúcar, aminoácidos e similares. Os exemplos preferidos incluem lactose, D-manitol e similares.

As doses e as frequências de administração do composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da presente invenção podem variar dependendo da forma de dosagem, idade e peso corporal de um paciente, natureza e seriedade do sintoma a ser tratado ou similares. Na administração oral, no geral, uma dose de 0,001 a 1,000 mg, preferivelmente, 0,05 a 100 mg, é administrada a um paciente adulto uma ou várias vezes ao dia. Na administração parenteral, tais como a administração intravenosa, administração nasal e inalação, no geral, uma dose de 0,001 a 1,000 mg, preferivelmente, 0,01 a 100 mg, é administrada a um paciente adulto uma ou várias vezes ao dia. Entretanto, estas doses e frequências de administração variam pelas várias condições descritas anteriormente.

A presente invenção, incluindo os agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca e os métodos para tratar e/ou prevenir enxaqueca, tem efeito terapêutico e/ou preventivo superior para dor de cabeça, tais como enxaqueca. Ainda, conforme descrito anteriormente, os compostos tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, incluindo, por exemplo, compostos (I) a (VII) e similares, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser usados em combinação com um ou mais outros componentes farmacêuticos.

Exemplos de outros componentes farmacêuticos usados em combinação incluem medicamentos conhecidos usados como, por exemplo, agentes terapêuticos e/ou protetores para dor de cabeça, por exemplo, tais como enxaqueca (*Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 112, p.199-212). Exemplos específicos incluem agonistas de  $5-HT_1$  [por exemplo, triptanos, tais como almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan e zolmitriptan; agonistas de  $5-HT_{1D}$ , tais como PNU-109291 e PNU-142633; agonistas de  $5-HT_{1F}$ , tais como LY334370; e similares], agonistas de ácido  $\gamma$ -aminobutírico [por exemplo, tais como valproato e

divalproex], antagonistas de dopamina [por exemplo, tais como droperidol e loxapina], moduladores de glutamato [por exemplo, antagonistas de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)/ácido kainico (KA) não seletivo (antagonistas AMPA/KA não seletivo), tais como LY293558 e E2007; moduladores do receptor de glutamato metabotrópico, tais como ADX-10059; antagonistas de NR<sub>2B</sub>, tais como CP-101,606; antagonistas do sítio de glicina, tais como ZD9379; e similares], agonistas do receptor de adenosina A<sub>1</sub> [por exemplo, tais como GR79236], antagonistas de peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP) [por exemplo, tais como BIBN4096BS e MK-0974], inibidores de óxido nítrico (NO) sintase [por exemplo, tais como cloridrato de N<sup>G</sup>-metil-L-arginina (546C88) e GW-274150], moduladores do receptor vanilóide [por exemplo, tais como capsaicina, civamida e zucapsaicina], agonistas do receptor de somatostatina, moduladores de angiotensina [por exemplo, inibidores do receptor de angiotensina II (AT)-1, tais como candesartan; inibidores da enzima que converte angiotensina (ACE), tais como lisinopril; e similares], antidepressivos [por exemplo, tais como amitriptilina, venlafaxina, mirtazapina, milnacipran e duloxetina], medicamentos antiepiléticos [por exemplo, gabapentinóides, tais como gabapentina e pregabalina; topiramato; Srx-502; zonisamida; locosamida; e similares], bloqueadores do canal de cálcio [por exemplo, tais como verapamila, flunarizina, lomerizina e nimodipina], acetaminofens, isometeptanos, ergots [por exemplo, tais como ergotamina e di-hidroergotamina], medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) [por exemplo, tais como aspirina, diclofenac, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, ácido mefenâmico, naproxeno, rofecoxib, ácido tolfenâmico e nimesulida], moduladores do receptor adrenérgico [por exemplo, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos, tais como clonidina e tizanidina; bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, tais como atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol; e similares], antagonistas de 5-HT<sub>2</sub> [por

exemplo, tais como metisergida e pizotifen], agonistas do receptor sigma ( $\sigma R1$ ) [por exemplo, tais como dextrometorfan, carbetapentano e 4-IBP], moduladores de corrente de K, melhoradores do canal de cloreto [por exemplo, tais como BTS72664], moduladores do semi-canal de conexina [por exemplo, tais como fenamato NSAIDs], magnésio, riboflavina, co-enzima Q10, toxina botulínica, tonaberast, medicamentos antiinflamatórios esteróides [por exemplo, tais como dexametasona], moduladores do receptor de acetilcolina [por exemplo, tais como donepezil] e similares.

A forma de dosagem do composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, quando usada em combinação com outros componentes farmacêuticos não é particularmente limitada, desde que (a) o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e (b) outros componentes farmacêuticos são combinados na hora da administração. Por exemplo, os componentes (a) e (b) podem ser usados ou administrados como um único agente (agente de combinação) ou como uma combinação de mais que uma preparação, desde que estes agentes sejam preparados para conter estes componentes. Quando administradas como uma combinação de mais que uma preparação, as preparações podem ser administradas ao mesmo tempo ou separadamente com um retardo. Preferivelmente, estas preparações são usadas na forma de, por exemplo, comprimidos, injeções, preparações nasais, inalações, ou similares. Além disso, estas preparações são preparadas usando qualquer método bem conhecido no campo técnico de farmácia, conforme anteriormente.

Quando administrado como uma combinação de mais que uma preparação, por exemplo, (a) um primeiro componente que contém o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$

seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e (b) um segundo componente que contém outros componentes farmacêuticos pode ser separadamente preparado em um kit e pode ser administrado ao mesmo sujeito na mesma via ou em diferentes vias ao mesmo tempo ou com um retardo, usando o kit.

O kit é fornecido na forma de dois ou mais recipientes (por exemplo, frascos, sacolas ou similares) com conteúdos, de maneira tal que o primeiro e segundo componentes possam ser administrados em diferentes vias (por exemplo, tubos, ou similares) ou na mesma via. O material, forma ou outras variáveis dos recipientes não são particularmente limitados, desde que, por exemplo, os componentes dos recipientes não sofra mudanças em resposta à temperatura externa ou luz ou os componentes químicos não se dissolvam dos recipientes durante o armazenamento. Especificamente, o kit pode ser para comprimidos, injeções, preparações nasais, inalações, ou similares.

Quando o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado em combinação com outros componentes farmacêuticos, (a) o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e (b) outros componentes farmacêuticos pode ser administrado na mesma hora ou separadamente com um retardo. As doses variam dependendo das combinações de diferentes fatores, tais como sujeito de administração, via de administração, desordem e componente farmacêutico e similares e deve ser decidida de acordo com as doses usadas na clínica.

Por exemplo, na administração oral na forma de, por exemplo, comprimidos, no geral, (a) o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e (b) outros

componentes farmacêuticos são dados nas doses de 0,001 a 1,000 mg e 0,01 a 3,000 mg, preferivelmente 0,05 a 1,000 mg e 0,1 a 3,000 mg, ainda preferivelmente 0,05 a 100 mg e 0,1 a 3,000 mg, ainda mais preferivelmente 0,5 a 100 mg e 0,1 a 3,000 mg, respectivamente, a um paciente adulto uma ou várias vezes ao dia, tanto na mesma hora quanto separadamente com um retardo.

Ainda, por exemplo, na administração parenteral na forma de, por exemplo, injeções, no geral, (a) o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e (b) outros componentes farmacêuticos são dados nas doses de 0,001 a 1,000 mg e 0,001 a 3,000 mg, preferivelmente 0,001 a 500 mg e 0,01 a 3,000 mg, ainda preferivelmente 0,01 a 300 mg e 0,01 a 3,000 mg, ainda mais preferivelmente 0,01 a 100 mg e 0,01 a 3,000 mg, respectivamente, a um paciente adulto uma ou várias vezes ao dia, tanto na mesma hora quanto separadamente com um retardo.

As doses e as frequências de administração de (a) o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, tais como os compostos (I) a (VII) ou similares, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e (b) outros componentes farmacêuticos não são limitadas aos exemplos anteriores, em virtude de as doses e as frequências de administração serem apropriadamente ajustadas dependendo da efetividade dos ingredientes ativos, forma de dosagem, idade e peso corporal de um paciente, sintoma similares.

O seguinte mais especificamente descreve a presente invenção a título de exemplos. Deve-se notar, entretanto, que o escopo da presente invenção não é limitado pelos seguintes exemplos.

#### Exemplo 1

##### Comprimido (Composto IB)

Comprimidos tendo os seguintes ingredientes são preparados de acordo com a maneira convencional. Composto IB (40 g), lactose (286,8 g) e

amido de batata (60 g) são misturados e então uma solução aquosa 10 % de hidroxipropilcelulose (120 g) é adicionada a ele. A mistura resultante é amassada de acordo com a maneira convencional, granulada e seca para formar grânulos para compressão. Depois de adicionar a ele 1,2 g de estearato de magnésio seguido por mistura, a mistura é furada com uma máquina de compressão tendo um furo medindo 8 mm de diâmetro (Model RT-15; Kikusui) para obter comprimidos (contendo 20 mg de um ingrediente ativo por comprimido).

[Tabela 3]

|            |                       |          |
|------------|-----------------------|----------|
| Tabela 3   |                       |          |
| Formulação | Composto IB           | 20 mg    |
|            | Lactose               | 143,4 mg |
|            | Amido de batata       | 30 mg    |
|            | Hidroxipropilcelulose | 6 mg     |
|            | Estearato de magnésio | 0,6 mg   |
|            |                       | 200 mg   |

Exemplo 210 Comprimido (Composto IIC)

Comprimidos tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 1.

[Tabela 4]

Tabela 4

|            |                       |          |
|------------|-----------------------|----------|
| Formulação | Composto IIC          | 20 mg    |
|            | Lactose               | 143,4 mg |
|            | Amido de batata       | 30 mg    |
|            | Hidroxipropilcelulose | 6 mg     |
|            | Estearato de magnésio | 0,6 mg   |
|            |                       | 200 mg   |

Exemplo 315 Comprimido (Composto IIIA)

Comprimidos tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 1.

[Tabela 5]

Tabela 5

|            |                       |          |
|------------|-----------------------|----------|
| Formulação | Composto IIIA         | 20 mg    |
|            | Lactose               | 143,4 mg |
|            | Amido de batata       | 30 mg    |
|            | Hidroxipropilcelulose | 6 mg     |
|            | Estearato de magnésio | 0,6 mg   |
|            |                       | 200 mg   |

Exemplo 4Comprimido (Composto VA)

Comprimidos tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 1.

5 [Tabela 6]

Tabela 6

|            |                       |          |
|------------|-----------------------|----------|
| Formulação | Composto VA           | 20 mg    |
|            | Lactose               | 143,4 mg |
|            | Amido de batata       | 30 mg    |
|            | Hidroxipropilcelulose | 6 mg     |
|            | Estearato de magnésio | 0,6 mg   |
|            |                       | 200 mg   |

Exemplo 5Injeção (Composto IA)

10 Injeções tendo os seguintes ingredientes são preparados de acordo com a maneira convencional. Composto IA (1 g) é adicionado a água destilada para injeção seguido por mistura. Depois de ajustar o pH da mistura a 7 adicionando ácido clorídrico e uma solução de hidróxido de sódio aquoso a ele, o volume total é ajustado a 1.000 mL com água destilada para injeção. A mistura resultante é assepticamente carregada em frascos de vidro em porções de 2 mL para obter injeções (contendo 2 mg de um ingrediente ativo

15 por frasco).

[Tabela 7]

Tabela 7

|            |                                      |                       |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Formulação | Composto IA                          | 2 mg                  |
|            | Ácido clorídrico                     | Quantidade apropriada |
|            | Solução aquosa de hidróxido de sódio | Quantidade apropriada |
|            | Água destilada para injeção          | Quantidade apropriada |
|            |                                      | 2,00 mL               |

Exemplo 6Injeção (Composto IIA)

20 Injeções tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 5.

## [Tabela 8]

Tabela 8

|            |                                      |                       |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Formulação | Composto IIA                         | 2 mg                  |
|            | Ácido clorídrico                     | Quantidade apropriada |
|            | Solução aquosa de hidróxido de sódio | Quantidade apropriada |
|            | Água destilada para injeção          | Quantidade apropriada |
|            |                                      | 2,00 mL               |

Exemplo 7Injeção (Composto IV)

- 5 Injeções tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 5.

## [Tabela 9]

Tabela 9

|            |                                      |                       |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Formulação | Composto IV                          | 2 mg                  |
|            | Ácido clorídrico                     | Quantidade apropriada |
|            | Solução aquosa de hidróxido de sódio | Quantidade apropriada |
|            | Água destilada para injeção          | Quantidade apropriada |
|            |                                      | 2,00 mL               |

Exemplo 8Injeção (Composto VI)

- 10 Injeções tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 5.

## [Tabela 10]

Tabela 10

|            |                                      |                       |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Formulação | Composto VI                          | 2 mg                  |
|            | Ácido clorídrico                     | Quantidade apropriada |
|            | Solução aquosa de hidróxido de sódio | Quantidade apropriada |
|            | Água destilada para injeção          | Quantidade apropriada |
|            |                                      | 2,00 mL               |

Exemplo 9Preparação nasal (Composto IB)

- 15 Preparações nasais tendo os seguintes ingredientes são preparados de acordo com a maneira convencional. Composto IB (10 mg) e cloreto de sódio (0,9 g) são adicionados a cerca de 80 mL de água purificada estéril e dissolvidos nela por meio de agitação. Então, água purificada estéril é adicionada a ela para preparar o volume total 100 mL e para obter preparações nasais. A mistura resultante é carregada em recipientes nasais em

porções de 1 mL para obter preparações nasais (contendo 0,1 mg de um ingrediente ativo por recipiente).

[Tabela 11]

|            |                         |                       |
|------------|-------------------------|-----------------------|
| Tabela 11  |                         |                       |
| Formulação | Composto IB             | 0,1 mg                |
|            | Cloreto de sódio        | 9,0 mg                |
|            | Água purificada estéril | Quantidade apropriada |
|            |                         | 1,0 mL                |

Exemplo 10

5 Preparação nasal (Composto IIC)

Preparações nasais tendo os seguintes ingredientes são preparados da mesma maneira que no exemplo 9.

[Tabela 12]

|            |                         |                       |
|------------|-------------------------|-----------------------|
| Tabela 12  |                         |                       |
| Formulação | Composto IIC            | 0,1 mg                |
|            | Cloreto de sódio        | 9,0 mg                |
|            | Água purificada estéril | Quantidade apropriada |
|            |                         | 1,0 mL                |

Exemplo 11

10 Preparação nasal (Composto VII)

Preparações nasais tendo os seguintes ingredientes são preparados de acordo com a maneira convencional. Hidroxipropilcelulose (49 g) e carboximetilcelulose (49 g) são adicionados ao composto VII (2 g) e a mistura é completamente misturada. A mistura em pó resultante é carregada em recipientes nasais em porções de 1 g para obter preparações nasais (contendo 0,1 g de um ingrediente ativo por recipiente).

[Tabela 13]

|            |                       |        |
|------------|-----------------------|--------|
| Tabela 13  |                       |        |
| Formulação | Composto VII          | 0,02 g |
|            | Hidroxipropilcelulose | 0,49 g |
|            | Carboximetilcelulose  | 0,49 g |
|            |                       | 1,00 g |

Exemplo 12

Inalação em pó seco (Composto IB)

20 Composto IB (10 g) é pulverizado na pressão de ar de 5 kg/cm<sup>2</sup> em uma taxa de alimentação de 1,5 g/min, usando um pulverizador de

jato (A-OJET; Seishin Enterprise Co., Ltd.) O composto (I) pulverizado e lactose (Pharmatose 325M; DMV) são misturados em uma razão em peso de 1:5 para obter preparações em pó secas.

[Tabela 14]

Tabela 14

|            |               |         |
|------------|---------------|---------|
| Formulação | Composto (IB) | 16,7 mg |
|            | Lactose       | 83,3 mg |
|            |               | 100 mg  |

## 5 Aplicabilidade industrial

A presente invenção pode fornecer agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, que tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e similares.

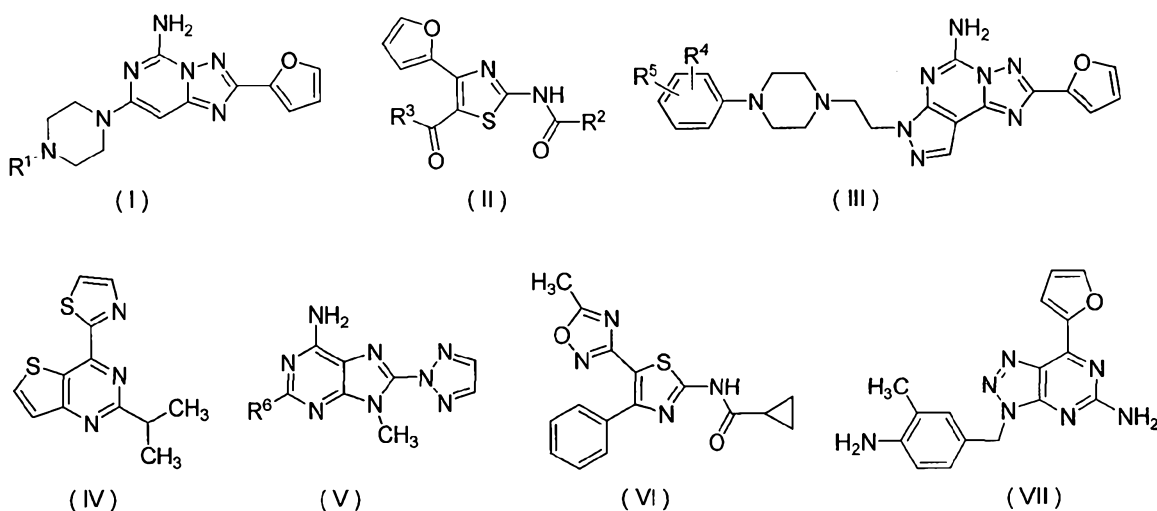
## REIVINDICAÇÕES

1. Agente terapêutico e/ou preventivo para enxaqueca, caracterizado pelo fato de que compreende, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva tem uma afinidade para o receptor de adenosina A<sub>2</sub>A 10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina A<sub>1</sub>.

3. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva é um composto selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

[Fórmula química 21]



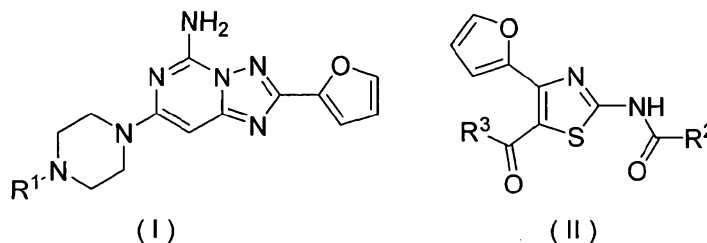
(em que R<sup>1</sup> representa metila, etila, propila, butila, ou 3-metilbutila, ou qualquer um destes grupos substituídos com hidróxi;

R<sup>2</sup> representa fenila, piridila, pirimidinila, 5,6-di-hidro-2H-piridilmetila, ou tetra-hidropiranilóxi, ou qualquer um destes grupos substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, metila, etila, metóxi e etóxi; R<sup>3</sup> representa piridila ou tetra-hidropiranila; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> podem ser os mesmos ou

diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, ou 2-metoxietóxi; e  $R^6$  representa metila, etila, propila, ou butila)

4. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

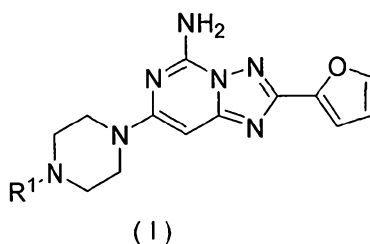
[Fórmula química 22]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

5. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 23]

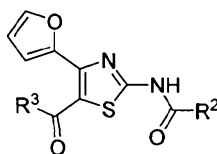


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

6. Agente de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

7. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 24]



(II)

(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

8. Agente de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é piridila.

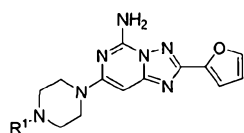
5 9. Agente de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é tetra-hidropiranila.

10 10. Uso de um composto que tem uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para enxaqueca.

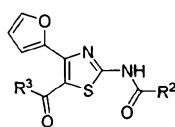
11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

15 12. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva é um composto selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

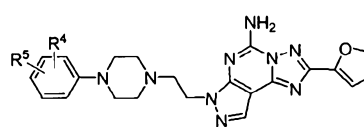
[Fórmula química 29]



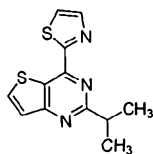
(I)



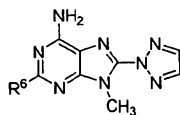
(II)



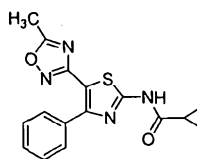
(III)



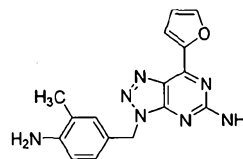
(IV)



(V)



(VI)



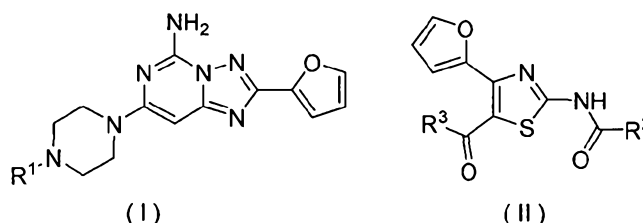
(VII)

20 (em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm as mesmas definições descritas

anteriormente, respectivamente)

13. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

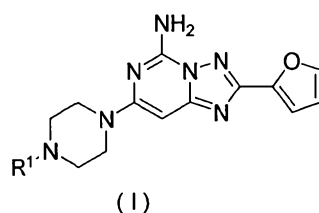
[Fórmula química 30]



(em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

14. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 31]

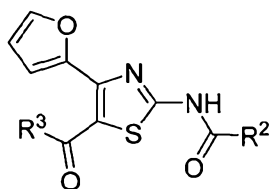


(em que R<sup>1</sup> tem a mesma definição descrita anteriormente)

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

16. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina A<sub>2</sub>A seletiva é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 32]



(II)

(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é piridila.

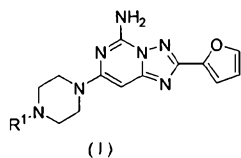
5 18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é tetra-hidropiranila.

19. Composto, caracterizado pelo fato de que tem uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou  
10 prevenção de enxaqueca.

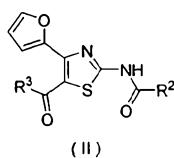
20. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, caracterizado pelo fato de que tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ .

15 21. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em compostos representados pelas seguintes fórmulas (I) a (VII).

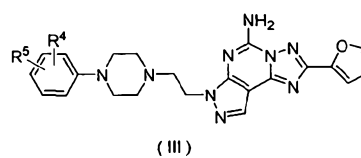
[Fórmula química 33]



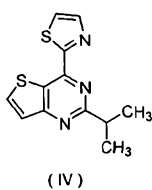
(I)



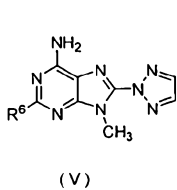
(II)



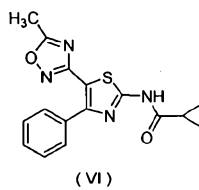
(III)



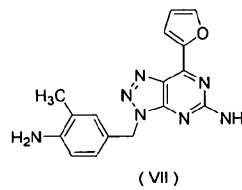
(IV)



(V)



(VI)

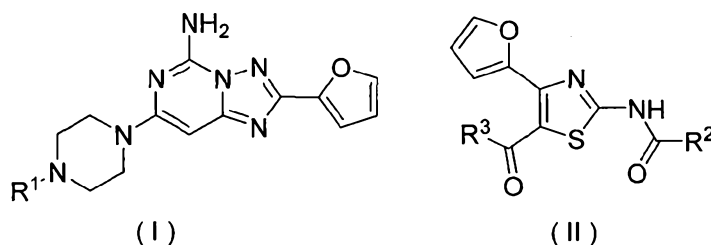


(VII)

(em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

22. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula (I) ou (II).

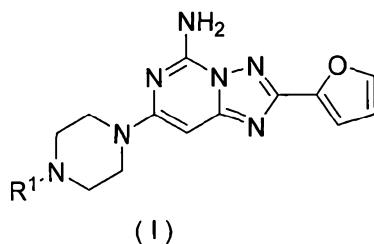
[Fórmula química 34]



(em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

23. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula (I).

[Fórmula química 35]

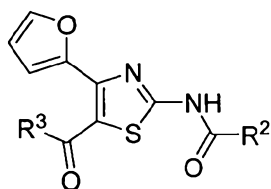


(em que  $R^1$  tem a mesma definição descrita anteriormente)

24. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é etila que pode ser substituído com hidróxi, ou 3-metilbutila que pode ser substituído com hidróxi.

25. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento e/ou prevenção de enxaqueca, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela seguinte fórmula (II).

[Fórmula química 36]



(II)

(em que  $R^2$  e  $R^3$  têm as mesmas definições descritas anteriormente, respectivamente)

26. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é piridila.

5                    27. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é tetra-hidropiranila.

RESUMO

“AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PREVENTIVO PARA ENXAQUECA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

- 5                    São fornecidos agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; agentes terapêuticos e/ou protetores para enxaqueca que compreendem, como um ingrediente ativo, um
- 10 composto tendo uma atividade antagonística receptora de adenosina  $A_2A$  seletiva, que tem uma afinidade para o receptor de adenosina  $A_2A$  10 vezes ou maior que para o receptor de adenosina  $A_1$ , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e similares.