



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 932**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4188** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06714196 .0**  
96 Fecha de presentación : **21.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1857107**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Sustancia preventiva o terapéutica para la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión.**

30 Prioridad: **22.02.2005 JP 2005-44889**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2011**

73 Titular/es: **SANWA KAGAKU KENKYUSHO Co., Ltd,**  
**35 Higashisotoboricho**  
**Higashi-ku, Nagoya-shi Aichi 461-8631, JP**  
**Chihiro Yabe**

72 Inventor/es: **Iwata, Kazumi y**  
**Yabe, Chihiro**

74 Agente: **Mato Adrover, Ángel Luis**

ES 2 359 932 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**

Sustancia preventiva o terapéutica para la disfunción cardiaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión

5

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las enfermedades inducidas por la isquemia o por la isquemia y reperfusión, por ejemplo, un evento cardiaco o un paro cardiaco ocasionado por un síndrome coronario agudo tal como el infarto de miocardio y la angina de pecho, son bien conocidas y en muchos casos tienen mal pronóstico. El tratamiento farmacológico para estas enfermedades se limita al control de la tensión (presión) sanguínea y al control hemodinámico o al mantenimiento (como en el caso de la trombolisis). No existe una sustancia terapéutica fundamental con la que proteger un corazón o miocardio.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Entre los japoneses el número de casos de enfermedad arterial coronaria ha ido aumentando año tras año, y en Japón, el número de intervenciones quirúrgicas por enfermedad isquémica cardiaca (cardiomiopatía isquémica) superó los 20000 casos en el año 2000. Como métodos de revascularización coronaria para la enfermedad isquémica cardiaca, se llevan a cabo la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), que es una intervención interna, y los injertos de derivación arterial coronaria (CABG, por sus siglas en inglés) mediante intervención quirúrgica. Así, resulta importante prevenir el desarrollo hacia infarto de miocardio y muerte súbita cardiaca, con el fin de mejorar el pronóstico de vida. Se ha afirmado que el tratamiento de reperfusión con ACTP resulta eficaz, pero en muchos casos se manifiesta re-estenosis o reinfarcto en una fase temprana. Cuando la enfermedad ha progresado hasta el estado de fase terminal de cardiomiopatía isquémica y se aplica trasplante cardiaco, la aplicación del trasplante resulta extremadamente difícil; la ausencia de donantes de corazón para trasplantes constituye una limitación grave en todo el mundo.

Como tratamiento farmacológico actual con el que prevenir la estenosis o la obstrucción de las arterias coronarias, se ha probado la administración de una sustancia hipertensora, tal como un bloqueante del calcio o un bloqueante del receptor de la angiotensina, o de una sustancia antihiperlipidémica, tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que es una sustancia terapéutica que se utiliza contra la hipertensión, la hiperlipidemia o la arteriosclerosis que causa la enfermedad isquémica cardiaca. No obstante, hoy en día dichos tratamientos farmacológicos no son eficaces de una forma fiable. Además, se afirma que, cuando la enfermedad ha progresado hasta el fallo cardíaco, resulta eficaz el tratamiento con una sustancia cardiotónica, pero se ha informado de que la carga de trabajo del miocardio aumenta y de que el efecto del cardiotónico es tan solo temporal. Por lo tanto, no existe ninguna sustancia terapéutica eficaz cuando el infarto agudo de miocardio o la arritmia han conducido al síndrome coronario agudo, y además de llevar a cabo la reperfusión en fase temprana, hay que intervenir administrando un tratamiento farmacológico que proteja el miocardio. No obstante, al ejecutar la reperfusión en fase temprana, en el caso de que se lleve a cabo la reperfusión en un momento en el que la isquemia dure y resulte aparente la lesión de los cardiomiocitos, la lesión del miocardio no sana, sino que incluso, en algunos casos, se exacerba (lesión por reperfusión miocárdica). Por este motivo, el problema de cómo prevenir la isquemia o la lesión por isquemia y reperfusión es de considerable interés. Como patogenia que explique el desarrollo de la isquemia miocárdica o de la lesión por isquemia y reperfusión, se ha propuesto ampliamente una teoría basada en la deficiencia de ATP intracelular, una teoría basada en la sobrecarga de Ca, y una teoría que involucra a los radicales libres.

Por otro lado, en la sustitución de válvulas o valvuloplastia, dirigida a resolver una enfermedad o alteración de las válvulas cardiacas, o en el tratamiento de anomalías cardiacas congénitas (defecto septal ventricular, defecto septal atrial, estenosis de la arteria pulmonar, etc.), se lleva a cabo cirugía a corazón abierto empleando circulación extracorpórea, con un corazón y pulmón artificiales. Puesto que, durante la cirugía a corazón abierto, el músculo cardiaco está en estado de deficiencia de oxígeno, se limita la duración de la intervención a fin de prevenir la necrosis miocárdica. Además, dado que a raíz de la carga por cirugía a corazón abierto o lesión por reperfusión consecutiva a la cirugía a corazón abierto (lesión por isquemia y reperfusión) se desarrolla arritmia grave o reducción de la fuerza de la contracción cardiaca (estado de fallo cardiaco), resulta necesario administrar una sustancia antiarrítmica o cardiotónica, y la necesidad de una vigilancia estrecha en las unidades de cuidados intensivos se ha convertido en un problema muy importante en cirugía a corazón abierto.

Recientemente se ha notificado que el zopolrestat, un inhibidor de la aldosa reductasa (AR), mejora el rendimiento cardiaco de los pacientes aquejados de cardiomiopatía diabética (Johnson BF: Diabetes Care 27, 448, 2004). Sin embargo, se ha abandonado el desarrollo farmacológico del zopolrestat porque se han puesto de manifiesto efectos secundarios tales como alteraciones hepáticas.

De otra parte, la (2S, 4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4-4'-imidazolidina]-2-carboxamida (nombre general: fidarestat, código de desarrollo: SNK-860), un compuesto descubierto por la empresa que solicita la presente patente, se desarrolló como un compuesto que presenta una fuerte actividad inhibitoria de la aldosa reductasa, pero con muy alta seguridad (escasos efectos secundarios), incluso cuando se toma durante períodos prolongados. Actualmente se está llevando a cabo una prueba clínica a nivel mundial, a fin de evaluar el fidarestat como sustancia terapéutica contra la neuropatía diabética.

En relación con el fidaestat, en la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (JP-A) número 61-200991 se describe su uso en la neuropatía diabética, en la solicitud de patente japonesa JP-A número 6-135968 se describe su uso en diversas enfermedades que acompañan al proceso de envejecimiento, en la solicitud de patente japonesa JP-A número 7-242547 se describe su uso en la retinopatía diabética simple, y en la solicitud de patente japonesa JP-A número 8-231549 se describe su uso en la queratopatía diabética. Además, en relación con un derivado de la hidantoína que tiene una estructura similar, en la solicitud de patente japonesa JP-A número 4-173791 se describe su uso en las enfermedades circulatorias, pero, tal y como se ha publicado en la revista Journal of Technical Disclosure 2006-500058, el fidaestat no tiene esos efectos farmacológicos.

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Como se ha descrito anteriormente, en el ámbito de la medicina se busca con insistencia establecer un tratamiento para la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o por la isquemia y reperfusión, y dicho tratamiento debe tener una alta eficacia y seguridad. En particular, desde el punto de vista de la seguridad de un tratamiento interno y de un tratamiento por intervención quirúrgica, la aparición de una sustancia terapéutica dotada de gran seguridad y que pueda tomarse durante un período de tiempo largo es actualmente algo muy deseable. Por ello, resulta beneficioso proporcionar una sustancia preventiva o terapéutica contra la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o la isquemia y reperfusión que se muestre eficaz mediante un mecanismo diferente al de las sustancias terapéuticas ya existentes y que se pueda tomar durante un período de tiempo largo.

Los presentes inventores evaluaron la (2S, 4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4-4'-imidazolinidina]-2-carboxamida (nombre general: fidaestat) utilizando un modelo de alteración cardíaca por isquemia y reperfusión que se suele utilizar habitualmente. Como resultado, hallaron que el fármaco en cuestión es eficaz para tratar la disfunción cardíaca o lesión miocárdica causada por la isquemia o por la isquemia y reperfusión. Es decir, que la presente invención puede comprender una sustancia preventiva o terapéutica contra la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o la isquemia y reperfusión, que contiene (2S, 4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4-4'-imidazolinidina]-2-carboxamida (incluido el racemato) como principio activo.

La disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o por la isquemia y reperfusión es isquemia o una lesión por isquemia y reperfusión del corazón. Específicamente, algunos ejemplos pueden ser la arritmia por reperfusión, un evento cardíaco, o el paro cardíaco. Estas alteraciones se clasifican dentro de la categoría de las que están causadas por un síndrome coronario agudo, como, por ejemplo, la angina de pecho inestable y el infarto de miocardio, así como de las que están causadas por una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para el tratamiento de aquéllas, y de las que están causadas por una lesión por isquemia y reperfusión del miocardio en procedimientos que se llevan a cabo con circulación extracorpórea y corazón y pulmón artificiales, y asimismo, de las que están causadas por la cirugía cardíaca a corazón abierto tales como los procedimientos de injerto de derivaciones arteriales coronarias sin emplear corazón y pulmón artificiales.

La sustancia preventiva o terapéutica contra la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o por la isquemia y reperfusión que se describe en el presente documento puede estar caracterizada por el hecho de que, sorprendentemente, exhibe el efecto a dosis inferiores en comparación con las de otros inhibidores de la AR, y por el hecho de que no plantea ningún problema desde el punto de vista de la seguridad. Es decir, que las reivindicaciones de la presente solicitud pueden englobar, entre otras cuestiones, la provisión de una sustancia preventiva o terapéutica contra la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por la isquemia o por la isquemia y reperfusión, que se puede administrar durante un período de tiempo largo.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

A continuación se describirán formas de realización, meramente como ejemplos, en referencia a las ilustraciones adjuntas (que asimismo se proporcionan a modo de ejemplo) y en las que los elementos similares se numeran de la misma manera en varias Figuras, en las que:

En la Figura 1 se ilustra un protocolo experimental.

En la Figura 2 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre el aumento de la presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) en ratones comunes.

En la Figura 3 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre la reducción de la primera derivada pico de la presión sistólica ventricular izquierda (+dP/dt máx) en ratones comunes.

En la Figura 4 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre la liberación de CK (creatinquinasa) por parte de los cardiomiocitos en ratones comunes.

En la Figura 5 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre el aumento de la LVEDP en ratones hAR-TG.

En la Figura 6 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre la reducción de la +dP/dt máx en ratones hAR-TG.

En la Figura 7 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre la liberación de CK por parte de los cardiomiocitos en ratones hAR-TG.

- 5 En la Figura 7 se ilustra el efecto de los inhibidores de la AR sobre el contenido de ATP miocárdico en ratones hAR-TG.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 El presente compuesto se puede administrar por vía oral, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, líquidos o jarabes, o se puede administrar por vía parenteral como inyectable o supositorio, formado todo ello mediante las técnicas de producción farmacéutica convencionales. Para la producción farmacéutica, en el caso de formulaciones sólidas, se pueden utilizar excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como almidón, lactosa, azúcar blanco purificado, glucosa, celulosa cristalina, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, fosfato cálcico, estearato magnésico, goma arábica, y similares; si es necesario, se pueden incorporar lubricantes, aglutinantes, sustancias desintegradoras, recubrimientos, colorantes, y similares. Además, en el caso de las formulaciones líquidas, se pueden utilizar estabilizantes, solubilizantes, sustancias suspendidas, emulsificantes, tampones y conservantes. La dosis difiere en función de los síntomas, la edad, los métodos de administración, las formas de dosificación y consideraciones similares, y en el caso normal, es preferible que la preparación sea administrada, a adultos, en un intervalo de dosis de 1 a 200 mg, y preferiblemente de 1 a 100 mg, por día, en los términos del presente compuesto, durante días consecutivos, una vez o unas pocas veces cada día.

A continuación se describen formas de realización, a modo de ejemplo y meramente como ejemplos

#### Ejemplos

25 En la presente invención se utilizaron ratones comunes, y también ratones transgénicos transjertados con el gen de la aldosa reductasa humana (de ahí, la denominación "ratones hAR-TG"), lo que se produjo a fin de sobreexpresar genéticamente la AR de tipo humano en ratones, para predecir la eficacia en los seres humanos, lo cual resulta significativo para el desarrollo de una sustancia terapéutica así. Como control para comparación con el SNK-860, se utilizaron epalrestat y zopolrestat.

30 Material y métodos de la prueba farmacológica  
 En una prueba experimental, se utilizaron corazones de ratones comunes (BDF-1) y hAR-TG de 7 a 9 semanas de edad. Se aislaron los corazones de estos ratones bajo anestesia efectuada con pentobarbital administrado por vía intraperitoneal a razón de 50 mg/kg, y se colocaron los corazones en solución salina enfriada por hielo. Los corazones aislados se perfundieron durante 20 minutos a una presión de perfusión de 70 mmHg usando el aparato de Langerdoff (Modelo IH-1, Tipo 844, HUGO SACHS ELEKTRONIK, Alemania), y se estabilizaron. Después, tras perfusión durante 30 minutos y midiendo la función cardíaca, se detuvo por completo la solución de perfusión durante 30 minutos, y se efectuó reperfusión durante 60 minutos adicionales, con lo cual, se llevó a cabo la carga de isquemia y de isquemia y reperfusión. Como solución de perfusión se utilizó tampón de Krebs-Henseleit (KH) que contenía 5,55 mM de glucosa y 2 mM de Na-piruvato. El rendimiento cardíaco se evaluó mediante una presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP, por sus siglas en inglés) y una primera derivada pico de la presión sistólica ventricular izquierda (+dP/dt máx). Ambas presiones se midieron mediante un transductor de presión conectado con un balón insertado en un ventrículo izquierdo funcional, marcando el ritmo de los corazones a 3 voltios, 420 latidos por minuto con un electrodo colocado en la parte superior de un ventrículo derecho, y los datos así obtenidos se calcularon con un dispositivo de registro de cuatro canales (OMUNICE RT-3300, NEC, Japón). Se añadió un inhibidor de la AR a la solución de perfusión durante 10 minutos, empezando 15 minutos antes del inicio de la isquemia global, tal y como se ilustra en la Fig. 1. Cada inhibidor (SNK-860 1 µM: SNK, zopolrestat 1-10 µM: ZOP, epalrestat 10 µM: EPA) se disolvió en DMSO (dimetilsulfóxido), y se ajustó, en la solución de perfusión, una concentración final de DMSO al 0,05%. Asimismo, se añadió DMSO a la misma concentración a una solución de perfusión de un experimento de control. La lesión de los cardiomiocitos se determinó utilizando como índice la liberación de creatinquinasa (CK) total durante 60 minutos de reperfusión; se determinó también un contenido de ATP miocárdico, tras 60 minutos de reperfusión, mediante el método de bioluminiscencia (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) empleando luciferasa, respectivamente.

55 En el caso de los ratones hAR-TG, se utilizaron compañeros de camada (LM [por sus siglas en inglés]: ratones de una misma camada que no expresaban el gen hAR) como ratones de control, a los cuales no se les administraron fármacos.

#### Resultados

60 Efectos en los ratones comunes

65 En el estudio experimental en el que se emplearon ratones comunes, un considerable aumento de la presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) en un corazón aislado del control, observado tras la reperfusión isquemia-isquemia, mejoró notablemente en un corazón aislado del grupo en el que se añadió SNK-860 1 µM o zopolrestat 1 µM (Fig. 2).

5 La reducción en la primera derivada pico de la presión sistólica ventricular izquierda (+dP/dt máx) inmediatamente después de la reperfusión aumentó significativamente en cualquiera de los grupos a los que se añadieron las tres clases de inhibidores de la AR, y el efecto más notable se observó en el grupo en el que se añadió SNK-860 1  $\mu\text{M}$  (Fig. 3).

10 En cuanto a la liberación de CK de los cardiomiocitos, se observó una reducción significativa en los grupos en los que se añadió epalrestat 10  $\mu\text{M}$  y SNK-860 1  $\mu\text{M}$ , y no se observó efecto alguno en el grupo en el que se añadió zopolrestat 1  $\mu\text{M}$  (Fig. 4).

#### 10 Efectos en los ratones hAR-TG

15 Como se ilustra en las Figs. 5 a 8, en los ratones hAR-TG (transgénicos) la reducción del rendimiento cardiaco observado en la reperfusión (aumento de la LVEDP, reducción de la +dP/dt máx), la liberación de CK en una solución de perfusión, y la reducción del contenido de ATP miocárdico se exacerbaron significativamente, respectivamente, en comparación con los ratones LM. La actividad AR en un corazón de ratón hAR-TG mostró una actividad que era unas 1,7 veces la de un corazón de ratón LM.

20 En los ratones hAR-TG (TG), en relación con el aumento de la LVEDP y la reducción de la +dP/dt máx, se observó una mejora significativa en los grupos a los que se añadió SNK-860 1  $\mu\text{M}$ , zopolrestat 10  $\mu\text{M}$  o epalrestat 10  $\mu\text{M}$  (Figs. 5, 6). Por otro lado, en relación con la liberación de CK en una solución de perfusión y con la reducción del contenido de ATP miocárdico, no se observó una mejora significativa en el grupo en el que se añadió zopolrestat 10  $\mu\text{M}$ , mientras que en el grupo en el que se añadió SNK-860 1  $\mu\text{M}$  se observó un efecto de mejora equivalente al que se apreció en el grupo en el que se añadió epalrestat 10  $\mu\text{M}$  (Figs. 7, 8).

#### 25 Discusión

30 Estos resultados muestran que el SNK-860 inhibió completamente el deterioro del rendimiento cardiaco y la destrucción de músculo cardiaco debidas a una lesión por isquemia y reperfusión en un corazón también en un estado no diabético. Además, mientras sólo se observó el efecto parcial a una alta concentración con otros inhibidores de la AR tales como el zopolrestat y el epalrestat, el SNK-860 mostró el efecto perfecto a una concentración menor, y fue extremadamente excelente en lo que se refiere a la intensidad de acción.

35 Las formas de realización que se exponen en el presente documento deben considerarse por lo tanto, en todos sus aspectos, como ilustrativos y no limitantes, siendo el ámbito de la invención el indicado por las reivindicaciones que se adjuntan.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una sustancia preventiva o terapéutica para uso en la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión, que contiene 6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4-4'-imidazolidina]-2-carboxamida como uno de sus principios activos.
- 10 2. La sustancia preventiva o terapéutica para el uso conforme con la reivindicación 1, donde la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión es arritmia por reperfusión, o un evento cardíaco, o el paro cardíaco.
- 15 3. La sustancia preventiva o terapéutica para el uso conforme con la reivindicación 1, donde la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión es la causada por un síndrome coronario agudo tal como la angina de pecho inestable y el infarto de miocardio, o la causada por una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para el tratamiento de dichas lesiones.
- 20 4. La sustancia preventiva o terapéutica para el uso conforme con la reivindicación 1, donde la disfunción cardíaca o la lesión miocárdica causada por isquemia o por isquemia y reperfusión es la causada por la lesión miocárdica por isquemia y reperfusión que se produce empleando circulación extracorpórea y corazón y pulmón artificiales, o la causada por cirugía a corazón abierto tal como una intervención para el injerto de derivaciones arteriales coronarias sin emplear corazón y pulmón artificiales.
- 25 5. La sustancia preventiva o terapéutica para el uso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto es (2S, 4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[croman-4-4'-imidazolidina]-2-carboxamida (nombre general: fidarestat).

Fig. 1

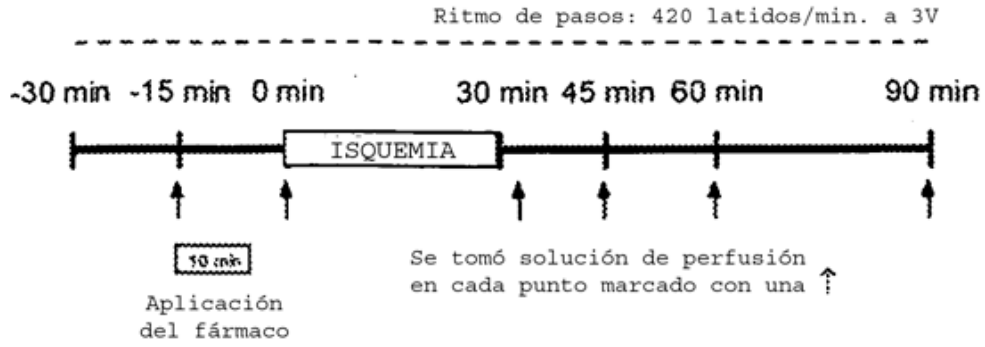


Fig. 2

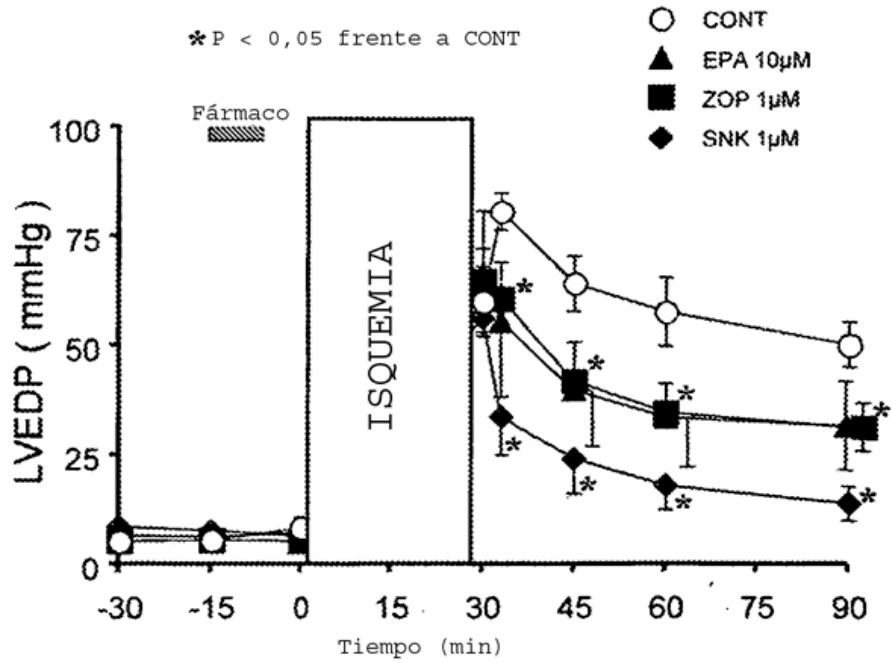


Fig. 3

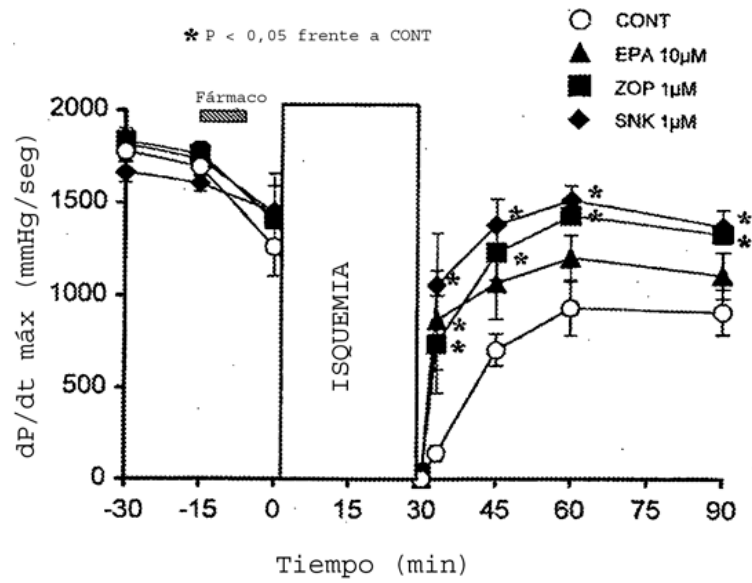


Fig. 4

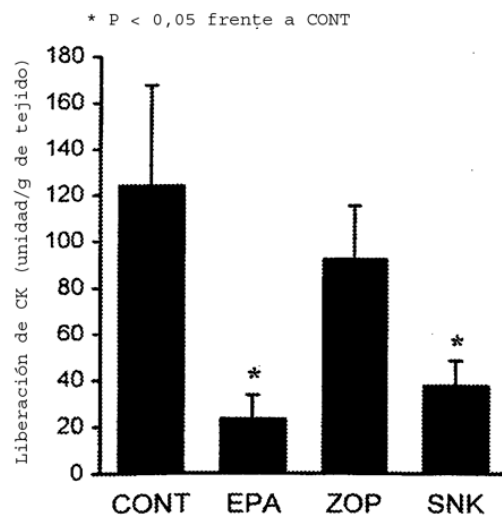




Fig. 5

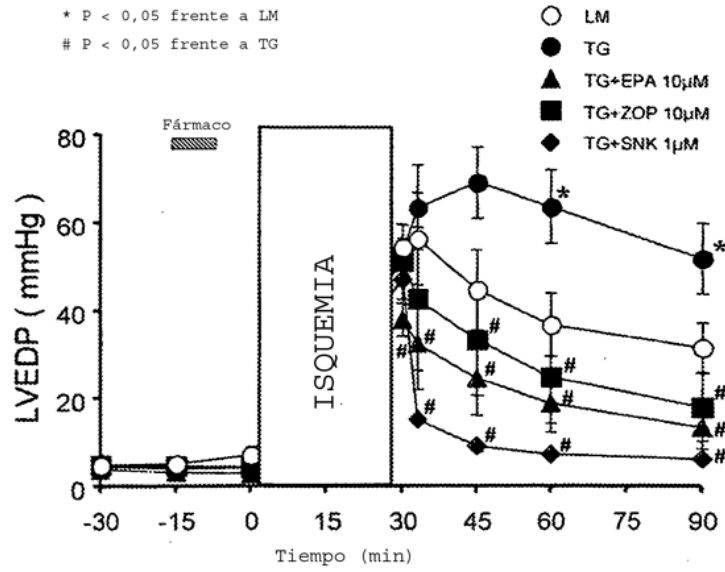


Fig. 6

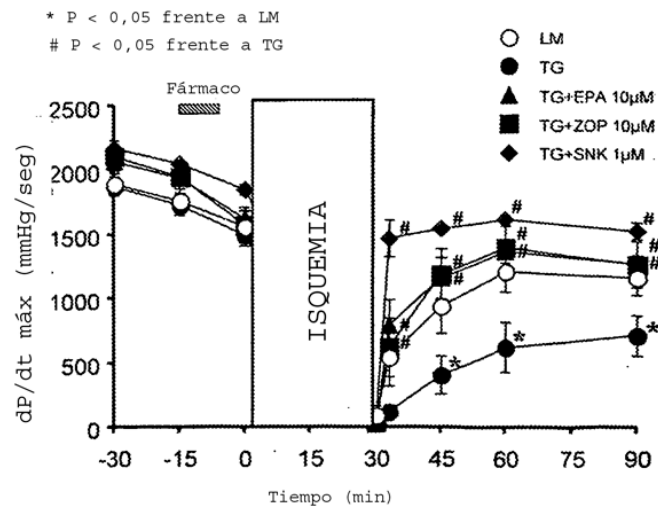


Fig. 7

\* P < 0,05 frente a LM  
 # P < 0,05 frente a TG

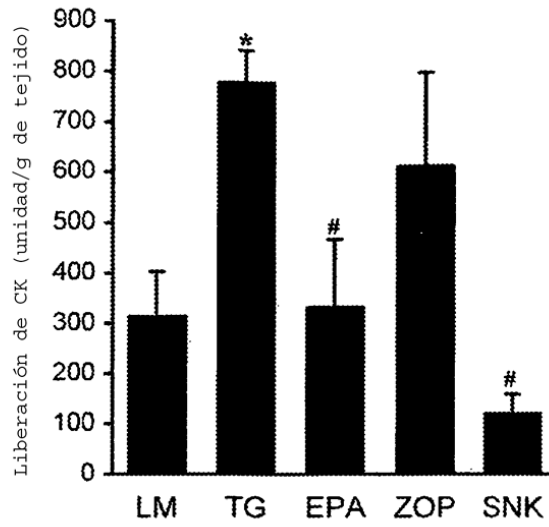


Fig. 8

\* P < 0,05 frente a LM  
 # P < 0,05 frente a TG

