

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 627**

51 Int. Cl.:
A61K 31/335 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07724008 .3**
96 Fecha de presentación: **04.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2004176**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **USO DE N-(DIBENZO(B,F)OXEPIN-10-ILMETIL)-N-METIL-N-PROP-2-INILAMINA(OMIGAPILO) PARA LA PROFILAXIS Y/O EL TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA O MIOPATÍA QUE RESULTA DE LA DEFICIENCIA DE COLÁGENO VI.**

30 Prioridad:
05.04.2006 EP 06007217

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
**SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG
HAMMERSTRASSE 47
4410 LIESTAL, CH**

72 Inventor/es:
MEIER, Thomas

74 Agente: **Miltényi, Peter**

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).

ES 2 371 627 T3

DESCRIPCIÓN

Uso de N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamina (omigapilo) para la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de la deficiencia de colágeno VI.

5 La presente invención se refiere al uso de N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamina o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de la misma para la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular, preferiblemente las distrofias musculares congénitas, en particular la distrofia muscular congénita que resulta de la deficiencia de colágeno VI tal como miopatía de Bethlem (BM) y distrofia muscular congénita de Ullrich (UCMD).

10 La distrofia muscular congénita (CMD) es un grupo heterogéneo de trastornos musculares caracterizados por desgaste muscular, fibrosis y necrosis de la fibra muscular. La característica que la hace distinta de otras distrofias musculares, en particular de las distrofias musculares de las cinturas, es la aparición temprana de los síntomas al nacer o dentro de los 6 primeros meses de vida. Las CMD son enfermedades heredadas de manera predominantemente autosómica. En la actualidad, la CMD se subdivide en varias enfermedades distintas basándose en su origen genético (Kaplan JC (2006) Neuromuscular disorders: gene location; Neuromuscul. Disord. 16: 65). Generalmente, la prevalencia de la CMD es baja (aproximadamente de 1-2,5 x 10⁻⁵).

15 Las CMD que resultan de la deficiencia de colágeno VI se encuentran clínicamente dentro de dos síndromes diferentes, la distrofia muscular congénita de Ullrich (Ullrich CMD, UCMD) que es clínicamente más grave y la miopatía de Bethlem (BM) que representa generalmente la forma más leve. Ambos síndromes clínicos se denominan CMD con deficiencia de colágeno VI. La prevalencia estimada es inferior a 1 en 100.000.

20 La miopatía de Bethlem (OMIM 158810) es una miopatía hereditaria autosómica con contracturas provocadas por mutaciones en el gen que codifica para colágeno VI-A1 (Col6A1; OMIM 120220), colágeno VI-A2 (Col6A2; OMIM 120240) o colágeno VI-A3 (Col6A3; OMIM 120250).

25 Se han mapeado y caracterizado varias mutaciones en los genes Col6A1-6A3 que conducen a la miopatía de Bethlem (Lampe AK y Bushby KMD (2005); Collagen VI related disorders. J Med Genet 42: 673-685). El fenotipo clásico se caracteriza por una aparición clínica variable, y siendo la variabilidad interfamiliar casi la norma (Bertini E, Pepe G., (2002) Collagen type VI and related disorders: Bethlem myopathy and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy. Europ. J. Paediatric Neurol. 6:193-198). La presentación clínica en algunos pacientes adultos puede ser simplemente con contracturas y sin debilidad. El curso de la enfermedad es de progresión lenta, y después de la 5ª década aproximadamente la mitad de los pacientes necesitan medios de apoyo. La debilidad afecta a los músculos proximales más que a los músculos distales y a los extensores más que a los flexores. El signo clínico más frecuente y típico de la enfermedad es la presencia de contracturas (por ejemplo en articulaciones interfalángicas, contracturas por flexión en el codo y los tobillos). Algunas veces las contracturas en las articulaciones pueden dominar el cuadro clínico.

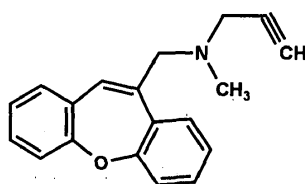
35 La distrofia muscular congénita / escleroatónica de Ullrich (UCMD; OMIM 254090) se caracteriza en general por mutaciones en los genes Col6A1, Col6A2 y Col6A3 (Lampe AK y Bushby KMD (2005); Collagen VI related disorders. J Med Genet 42: 673-685). La enfermedad se presenta como debilidad muscular de aparición temprana con contracturas en las articulaciones proximales e hiperelasticidad acusada de las articulaciones distales así como calcáneos protuberantes. La debilidad es profunda y los niños normalmente o bien nunca logran la capacidad de caminar independientemente, o bien caminan independientemente sólo durante periodos cortos. La inteligencia es normal. Con la progresión de la enfermedad, normalmente existe un desarrollo de escoliosis y de rigidez de la columna vertebral y contracturas proximales variables, mientras que con el tiempo la hiperlaxitud distal puede dar paso a largas contracturas por flexión en los dedos y tendones de Aquiles tensos. La insuficiencia respiratoria en la primera o segunda década es una causa común de muerte a menos que se trate con un soporte respiratorio nocturno, pero no se ha documentado implicación cardíaca hasta la fecha. Otras características distintivas observadas en pacientes con UCMD son las dislocaciones de cadera congénitas y una deformidad cifótica transitoria al nacer así como hiperqueratosis folicular y la tendencia a la formación de cicatrices de tipo "papel de fumar" o queloides (Lampe AK y Bushby KMD (2005); Collagen VI related disorders. J Med Genet 42: 673-685).

40 El tratamiento para pacientes con BM y UCMD es de apoyo y sigue principios idénticos, pero depende de su intensidad, de la gravedad de los síntomas y la edad de aparición. Los niños con un fenotipo de UCMD grave requieren una gestión activa en cuanto se establece el diagnóstico, para promover la movilidad e independencia. Es importante una movilización temprana en un bipedestador para lograr una postura erguida y para proteger frente al desarrollo de escoliosis y otras contracturas. Las contracturas de pacientes con UCMD en particular tienden a ser agresivas y pueden requerir una liberación quirúrgica. La escoliosis a menudo se desarrolla en pacientes con UCMD en la primera y segunda década de vida y puede requerir de una gestión activa que incluye la cirugía de la columna vertebral para prevenir la progresión. Son importantes las evaluaciones regulares de la función respiratoria, incluyendo espirometría y estudios de oximetría de pulso durante la noche, para todos los pacientes con trastornos relacionados con el colágeno VI (Wallgren-Pettersson C., *et al.* (2004); 117th ENMC workshop: ventilatory support in congenital muscular disorders - congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA. Neuromuscul. Disord 14:56-69). El soporte respiratorio con ventilación nocturna habitualmente se vuelve necesario en la primera y segunda década para pacientes con UCMD y puede ser eficaz en la reducción

de los síntomas, promover calidad de vida y permitir una escolarización normal (Mellies U *et al.* (2003) Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Europ. Respir. J* 22:631-636). En la BM, la insuficiencia respiratoria con implicación diafragmática puede sobrevenir incluso antes de la pérdida de ambulación, y los síntomas de hipoventilación nocturna. La profilaxis de infecciones de pecho con vacunación antineumocócica y contra la gripe y fisioterapia, así como el uso temprano y agresivo de antibióticos, pueden prevenir problemas respiratorios adicionales tanto en la BM como la UCMD. Además las dificultades alimenticias en pacientes con UCMD pueden manifestarse como una falta de desarrollo o tomarse un tiempo excesivo para terminar de comer una comida. Puede ser necesario consultar a un especialista en nutrición para reforzar la ingestión de energía; para problemas graves, la alimentación por gastrostomía puede ser la mejor solución para promover un aumento de peso normal.

El problema subyacente a la presente invención es proporcionar un compuesto que sea adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular que resulta de mutaciones en el gen de colágeno VI que dan como resultado un continuo de manifestaciones clínicas con miopatía de Bethlem (BM) en el extremo leve del espectro de síntomas clínicos y la distrofia muscular congénita de Ullrich (UCMD) en el extremo grave.

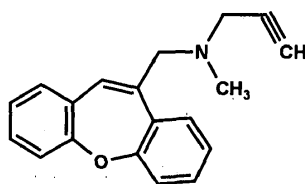
Este problema se soluciona mediante un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular, siendo la distrofia muscular una distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de mutaciones en cualquiera de los tres genes de colágeno VI (*Col6A1*, *Col6A2*, *Col6A3*), clínicamente conocida como distrofia muscular congénita de Ullrich o miopatía de Bethlem y manifestaciones clínicas intermedias.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular, siendo la distrofia muscular una distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de mutaciones en cualquiera de los tres genes de colágeno VI (*Col6A1*, *Col6A2*, *Col6A3*), clínicamente conocida como distrofia muscular congénita de Ullrich o miopatía de Bethlem y manifestaciones clínicas intermedias.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición del mismo se usa preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de las distrofias musculares congénitas, en particular miopatía de Bethlem (BM) o distrofia muscular congénita de Ullrich (UCMD) que resultan de mutaciones en los genes que codifican para colágeno VI-A1 (*Col6A1*), colágeno VI-A2 (*Col6A2*) o colágeno VI-A3 (*Col6A3*), respectivamente.

El compuesto de fórmula (I) es N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamina, también conocido como omigapilo. El compuesto de fórmula (I) o sales del mismo se ha propuesto e investigado como una opción de tratamiento posible para diversas enfermedades neurodegenerativas en las que la citólisis apoptótica desempeña un papel. Tales enfermedades neurodegenerativas incluyen isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, tipos de glaucoma, degeneración de la retina, así como neuropatía periférica diabética o general. El uso del compuesto de fórmula (I) o sales del mismo para el tratamiento de estas enfermedades así como procedimientos para la preparación de omigapilo se dan a conocer en los documentos WO 97/45422, EP-A-0726265, WO 2004/066993 y WO 2005/044255. Se ha notificado además que el compuesto de fórmula (I) se une a la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y ejerce efectos antiapoptóticos (Kragten E *et al.* (1998) - Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, the putative target of the antiapoptotic compounds CGP 3466 y R(-)-deprenyl. *J. Biol. Chem.*

273:5821-5828).

La sal de adición farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) es preferiblemente una sal de un ácido mineral o un ácido carboxílico orgánico. En una realización más preferida el ácido carboxílico orgánico es un ácido alcanóico (C_{1-7}) opcionalmente hidroxilado, un ácido alcanó (C_{2-7})-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado, aminado y/u oxo-sustituido, un ácido alcanó (C_{3-7})-tricarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido alqueno (C_{4-7})-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido alquino (C_{4-7})-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido sulfónico aromático o alifático, o un ácido sulfámico N-sustituido aromático o alifático.

En una realización preferida adicional la sal de adición del compuesto de fórmula (I) contiene un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, perclorato, bromuro, yoduro, nitrato, fosfato, fosfato ácido, sulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, bisulfato, N-ciclohexil-sulfamato, carbonato, formiato, acetato, propionato, pivalato, glicolato, lactato, gluconato, glucuronato, ascorbato, pantotenato, oxalato, malonato, succinato, glutamato, aspartato, tartrato, bitartrato, malato, citrato, aconato, fumarato, maleato, itaconato, acetileno-dicarboxilato, benzoato, salicilato, ftalato, fenilacetato, mandelato, cinamato, p-hidroxibenzoato, 2,5-dihidroxi-benzoato, p-metoxibenzoato, hidroxinaftoato, nicotinato, isonicotinato y sacarato.

En otra realización preferida la sal de adición del compuesto de fórmula (I) contiene un catión seleccionado del grupo que consiste en H^+ , Na^+ y K^+ .

Se prefiere particularmente el maleato del compuesto de fórmula (I), es decir maleato de N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamonio. Este compuesto se conoce también como omigapilo, CGP 3466 o TCH346.

Se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se use junto con un segundo agente terapéutico. Más preferiblemente el segundo agente terapéutico es cualquier medicamento usado en pacientes con UCMD o con BM para tratar manifestaciones patológicas de debilidad muscular que resultan de la deficiencia de colágeno VI. Incluso más preferiblemente, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en idebenona (2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona), glucocorticosteroides y antiinfecciosos. El glucocorticosteroide es por ejemplo succinato de sodio de 6α -metilprednisolona-21 (Solumedrol®) o deflazacort (Calcort®). Los antiinfecciosos se seleccionan adecuadamente de antiinfecciosos que se usan de manera rutinaria para el tratamiento de infecciones respiratorias en pacientes con UCMD o BM.

El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente terapéutico pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con el fin de prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad. Los dos agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una única forma farmacéutica o una formulación separada, conteniendo cada formulación al menos uno de los dos agentes terapéuticos.

El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se usa preferiblemente para el tratamiento o la prevención de la debilidad y pérdida de tejido musculoesquelético asociadas con distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de la deficiencia de colágeno VI, en particular UCMD o BM. Específicamente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de UCMD o BM y formas clínicamente intermedias de distrofias musculares o miopatías que resultan de mutaciones en los genes *Col6A1-3* mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente sales de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amonio y en particular maleato de N-(dibenzo[b,f]oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inil-amonio.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo de los compuestos particulares empleados, el modo de administración, el estado que está tratándose y la gravedad del estado que está tratándose. Tal dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En seres humanos el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se administra preferiblemente en un intervalo de dosificación de 0,01 mg/día a 80 mg/día, más preferiblemente en un intervalo de dosificación de 0,05 mg/día a 40 mg/día y lo más preferiblemente en un intervalo de dosificación de 0,1 mg/día a 20 mg/día.

Además, el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se administra preferiblemente al menos una vez al día, preferiblemente durante al menos 3 meses, más preferiblemente durante al menos 6 meses, lo más preferiblemente durante de 6 meses a 12 meses hasta observar la mejoría inicial de los síntomas de la enfermedad (como por ejemplo pero no exclusivamente, la mejoría de la debilidad muscular, los problemas respiratorios) asociados con UCMD y BM que resultan de la deficiencia de colágeno VI. Para el mantenimiento del efecto terapéutico se recomienda el tratamiento prolongado; el tratamiento preferido es de por vida.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosificación eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable

del mismo. Los modos de administración incluyen rectal, tópica, ocular, pulmonar, oral, intraperitoneal (i.p.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), intracavernosa (i.c.), parenteral, intranasal y transdérmica. Los modos de administración preferidos son oral, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intracavernosa, parenteral, intranasal y transdérmica, mientras que la administración oral es el modo de administración más preferido.

5 El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica antes de la administración. Las formas de dosificación incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, pastillas para chupar, cachets, elixires, suspensiones acuosas y con base oleosa, emulsiones, dispersiones, disoluciones tales como disoluciones inyectables estériles, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas tales como cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, polvos envasados estériles, trociscos, cremas, pomadas y aerosoles. Los comprimidos son los más preferidos.

10 Las preparaciones adecuadas para aplicación oral están en forma de comprimidos, píldoras recubiertas con azúcar, cápsulas, polvos granulados, gotas, jugos y jarabes, mientras que para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación las formas adecuadas son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como pulverizaciones.

15 Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo puede combinarse con cualquier portador farmacéutico adecuado. Las preparaciones farmacéuticas para su uso según la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos normales usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles. Tales componentes pueden ser excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes.

20 Al preparar las formulaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo habitualmente se mezcla con un portador, o se diluye con un portador, o se incluye dentro de un portador, que puede estar en forma de una cápsula, cachet, papel u otro contenedor.

25 Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo.

Algunos ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

30 Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes.

La elección de sustancias auxiliares así como las cantidades de las mismas que van a usarse depende de si el fármaco medicinal va a administrarse por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intranasal, por vía bucal o por vía tópica.

35 El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse de modo que proporcione una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente. Con este fin, el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por ejemplo en una sustancia de liberación sostenida, en una forma disuelta o en una tira, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración en la piel, y son adecuados como preparaciones de aplicación percutánea. Las formas de preparaciones que pueden usarse por vía oral o por vía percutánea pueden producir una liberación retardada de los compuestos.

40 El compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo es seguro tóxicamente, lo que significa que puede usarse como agente activo farmacéutico en un medicamento.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

45 **Modelo animal de miopatía que resulta de la deficiencia de colágeno VI**

La inactivación del gen de colágeno VI-A1 (*Col6a1*) mediante la perturbación del gen diana dio como resultado un modelo de ratón para la BM y la UCMD (Bonaldo P. *et al.* (1998) Collagen VI deficiency induces early onset myopathy in the mouse: an animal model for Bethlem myopathy. *Hum Mol Genet* 7: 2135-2140). Los mutantes de *col6a1*^{-/-} homocigóticos carecen de colágeno VI de triple hélice lo que da como resultado un fenotipo que se parece a BM/UCMD en pacientes humanos con deficiencia de colágeno VI. Específicamente, los ratones *col6a1*^{-/-} muestran características histológicas de miopatía tales como necrosis fibrosa y fagocitosis y una variación pronunciada en el diámetro de las fibras. Los músculos también muestran signos de regeneración de fibras estimulada y las fibras necróticas son particularmente frecuentes en el diafragma asemejándose de ese modo más al cuadro clínico de UCMD que al de BM (Bertini E., Pepe G. (2002) Collagen type VI and related disorders: Bethlem myopathy and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy *Europ. J. Paediatric Neurology* 6:193-198). La investigación adicional de

ratones *col6a1*^{-/-} demostró que los músculos tienen una pérdida de fuerza contráctil asociada con alteraciones ultraestructurales del retículo sarcoplásmico y las mitocondrias (Irwin WA *et al.* (2003) Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nature Genetics* 35:367-371). Esta disfunción mitocondrial puede estar provocada por un ligero aumento en la entrada de calcio sacolemal seguido por una sobrecarga de calcio que provoca eventualmente la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) y finalmente la apoptosis.

Ejemplo 1

Se sometió a prueba el efecto del maleato de N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamonio (omigapilo) sobre el número de núcleos apoptóticos en músculo de un modelo de ratón deficiente en Col6a1. Empezando a las 16 ± 4 semanas de edad, se trataron los ratones *col6a1*^{-/-} homocigóticos con omigapilo. Para esto, se disolvió omigapilo en etanol al 1% en p/v hasta una concentración final de 20 µg/ml. Los ratones mutantes recibieron una dosis final de 1 mg/kg o 10 mg/kg de omigapilo suministrado dos veces al día mediante sonda nasogástrica siguiendo las recomendaciones como se describen en otra parte (Sagot Y. *et al.* (2000) An orally active anti-apoptotic molecule (CGP 3466B) preserves mitochondria and enhances survival in an animal model of motoneuron disease. *Br. J. Pharmacol.* 131:721-728). Para la comparación, los ratones *col6a1*^{-/-} recibieron la cantidad equivalente del vehículo solo. Se sacrificaron los ratones después de cinco días de aplicación, se extrajo el diafragma, se seccionó y se tiñó para determinar los núcleos apoptóticos usando tinción de TUNEL. Se determinó el número de núcleos apoptóticos por mm² de área en el músculo del diafragma como se describe (Irwin WA *et al.* (2003) Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nature Genetics* 35:367-371).

Sorprendentemente se encontró que el omigapilo redujo significativamente el número de núcleos apoptóticos (es decir ensayo de TUNEL positivo) en el músculo del diafragma. Como se demuestra en la figura 1, el omigapilo redujo significativamente el número de núcleos apoptóticos en el músculo del diafragma de los ratones *col6a1*^{-/-} tratados durante 5 días con omigapilo a una dosis de 1 mg/kg (N=3) o 10 mg/kg (N=4) en comparación con los ratones *col6a1*^{-/-} tratados con vehículo (N=6). Es sorprendente que el número de núcleos apoptóticos en animales tratados con omigapilo era comparable al número observado en el músculo del diafragma de un animal de tipo natural (es decir ratones que no portan la mutación en el gen de colágeno VI-A1).

Es particularmente sorprendente que el omigapilo reduce el número de núcleos apoptóticos en el músculo de los ratones deficientes en Col6A1, puesto que no es obvio para el experto en la técnica que la inhibición de la GAPDH puede tener el potencial de prevenir la apoptosis en un modelo animal para BM y UCMD. No se ha implicado la participación de los procesos de señalización celular mediados por la GAPDH (Hara MR *et al.* (2005); S-nitrosilated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding, *Nature Cell Biol* 7:665-674) en las distrofias musculares asociadas con la deficiencia de colágeno VI y actualmente no existe evidencia de que la GAPDH esté involucrada en la patología provocada por mutaciones génicas en cualquiera de los genes de colágeno VIA1, colágeno VI-A2 o colágeno VI-A3 que dan como resultado la miopatía de Bethlem o CMD de Ullrich. El sorprendente hallazgo de que el omigapilo puede proteger frente a la apoptosis de las células musculares en tejidos deficientes en colágeno VI, tiene potencial para una intervención terapéutica basada en omigapilo en pacientes con BM y UCMD en los que también se ha notificado la apoptosis (Hayashi YK., *et al.* (2001) Massive muscle cell degeneration in the early stage of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 11: 350-359).

Ejemplo 2

Se sometió a prueba el efecto del maleato de N-(dibenzo(b,f)oxepin-10-ilmetil)-N-metil-N-prop-2-inilamonio (omigapilo) sobre el efecto de normalizar los defectos ultraestructurales en mitocondrias de un modelo de ratón deficiente en Col6a1. Para esto, se trataron ratones deficientes en Col6a1 con omigapilo como se describe en el ejemplo 1.

Se determinó y cuantificó la aparición ultraestructural de las mitocondrias en fibras musculares del músculo del diafragma como se describe (Irwin WA *et al.* (2003) Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nature Genetics* 35:367-371).

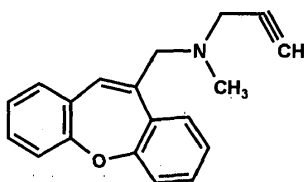
Sorprendentemente se encontró que el omigapilo normalizó la aparición ultraestructural de la mitocondria en fibras musculares del músculo del diafragma. Específicamente, el porcentaje de miofibras con mitocondrias alteradas patológicamente se redujo claramente con el omigapilo a dosis de 10 mg/kg (animales A1-A3, figura 2) o 1 mg/kg (animales B1-B2, figura 2) en comparación con los animales tratados con vehículo (animales C1-C2, figura 2).

Es sorprendente que el omigapilo puede normalizar los cambios patológicos al nivel ultraestructural en las mitocondrias del tejido muscular en ratones *col6a1*^{-/-}.

Esta normalización de las anomalías mitocondriales es claramente de relevancia terapéutica y abre una intervención basada en omigapilo para BM y UCMD.

REIVINDICACIONES

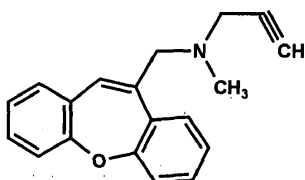
1. Compuesto de fórmula (I)



(I),

- 5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular, siendo la distrofia muscular una distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de mutaciones en cualquiera de los tres genes de colágeno VI (*Col6A1*, *Col6A2*, *Col6A3*), clínicamente conocida como distrofia muscular congénita de Ullrich o miopatía de Bethlem y manifestaciones clínicas intermedias.

2. Uso de un compuesto de fórmula (I)



(I),

- 10 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la distrofia muscular, siendo la distrofia muscular una distrofia muscular congénita o miopatía que resulta de mutaciones en cualquiera de los tres genes de colágeno VI (*Col6A1*, *Col6A2*, *Col6A3*), clínicamente conocida como distrofia muscular congénita de Ullrich o miopatía de Bethlem y manifestaciones clínicas intermedias.

- 15 3. Compuesto para su uso o uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal de un ácido mineral o un ácido carboxílico orgánico.

- 20 4. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 3, en el que el ácido carboxílico orgánico es un ácido alcanoico (C₁₋₇) opcionalmente hidroxilado, un ácido alcano (C₂₋₇)-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado, aminado y/u oxo-sustituido, un ácido alcano (C₃₋₇)-tricarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido alqueno (C₄₋₇)-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido alquino (C₄₋₇)-dicarboxílico opcionalmente hidroxilado y/u oxo-sustituido, un ácido sulfónico aromático o alifático, o un ácido sulfámico N-sustituido aromático o alifático.

- 25 5. Compuesto para su uso o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal del compuesto de fórmula (I) contiene un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, perclorato, bromuro, yoduro, nitrato, fosfato, fosfato ácido, sulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, bisulfato, N-ciclohexil-sulfamato, carbonato, formiato, acetato, propionato, pivalato, glicolato, lactato, gluconato, glucuronato, ascorbato, pantotenato, oxalato, malonato, succinato, glutamato, aspartato, tartrato, bitartrato, malato, citrato, aconato, fumarato, maleato, itaconato, acetileno-dicarboxilato, benzoato, salicilato, ftalato, fenilacetato, mandelato, cinamato, p-hidroxibenzoato, 2,5-dihidroxi-benzoato, p-metoxibenzoato, hidroxinaftoato, nicotinato, isonicotinato y sacarato.

- 30 6. Compuesto para su uso o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal del compuesto de fórmula (I) contiene un catión seleccionado del grupo que consiste en H⁺, Na⁺ y K⁺.

- 35 7. Compuesto para su uso o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto es el maleato del compuesto de fórmula (I).

8. Compuesto para su uso o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral en forma de un comprimido.

- 40 9. Compuesto para su uso o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo se usa junto con un segundo agente terapéutico.

10. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 9, en el que el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en idebenona (2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona), glucocorticosteroides y antiinfecciosos.

Figura 1

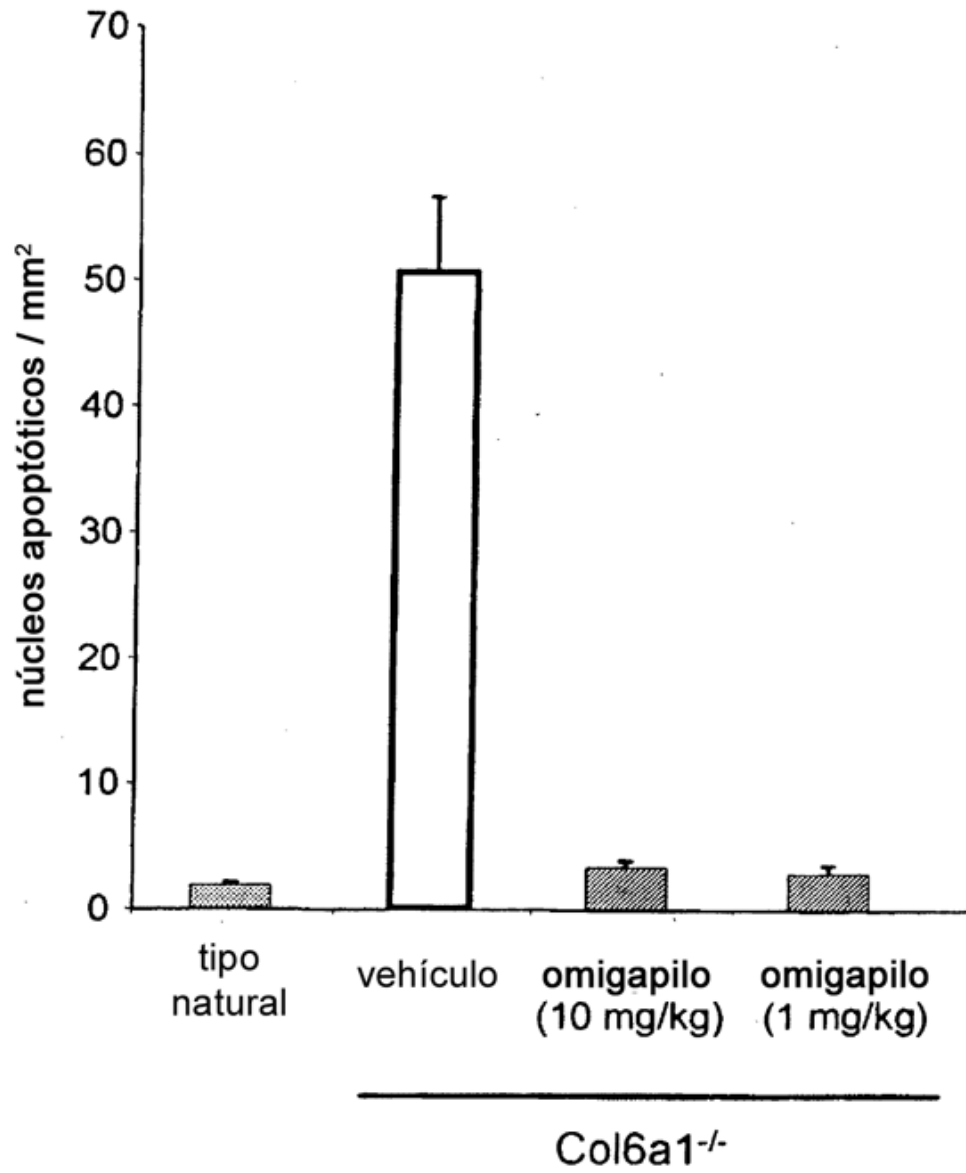


Figura 2

