

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 349**

21 Número de solicitud: 201231343

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.08.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.01.2013

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES
CARLOS III (50.0%)
Melchor Fernández Almagro, 3
28029 Madrid (Barcelona) ES y
HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**IBÁÑEZ CABEZA, Borja;
GARCÍA-ÁLVAREZ, Ana y
FUSTER CARULLA, Valentín**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Uso de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento de hipertensión pulmonar**

57 Resumen:

Uso de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento de hipertensión pulmonar.

La presente invención se relaciona con el uso de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión pulmonar.

ES 2 394 349 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento de hipertensión pulmonar

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se engloba dentro del campo de la medicina, más particularmente, se relaciona con el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La hipertensión pulmonar (HP), definida como el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media por encima de los valores normales, engloba una serie de enfermedades caracterizadas por el incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el deterioro progresivo de la función del ventrículo derecho (VD) (McLaughlin 2009). En este sentido, la mayoría de los estudios se refieren a HP para valores de PAP media por encima de 25 mmHg, considerando que en el hombre una PAP media típica es aproximadamente de 12 a 15 mmHg.

15 Existen múltiples causas de HP, que han sido clasificadas en 5 grupos: HP arterial; HP secundaria a cardiopatía izquierda; HP secundaria a neumopatía; HP tromboembólica crónica; e HP de origen desconocido o multifactorial. A diferencia del resto de los grupos, la HP secundaria a cardiopatía izquierda es de origen post-capilar, caracterizada por el aumento de la presión capilar pulmonar.

La incidencia de HP en la población es alta y se asocia a una morbilidad y mortalidad elevadas. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica aislada) presentan HP.

20 Actualmente hay una escasez de tratamientos para la HP. Los avances en el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas se han centrado en la HP idiopática, el subgrupo menos frecuente (prevalencia de 6 casos por millón de habitantes). En este subgrupo el tratamiento de primera línea lo constituyen los calcio-antagonistas, que son sólo eficaces en el 1% de los casos a largo plazo. Otros tratamientos vasodilatadores como las prostaglandinas (Barst 1996), los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Galié 2005) o los antagonistas del receptor de la endotelina (Channick 2001) aportan beneficio en un porcentaje mayor de pacientes pero su efecto clínico y hemodinámico es pequeño (reducción de la PAP media de 2-10%). Además, estos tratamientos no han demostrado eficacia de forma consistente en la HP secundaria a patología cardíaca izquierda (la más frecuente) ni, en general, en el resto de grupos de HP.

30 Los receptores β 3-adrenérgicos han sido estudiados de manera escasa en el campo de las enfermedades cardiovasculares. La estimulación de estos receptores se asocia a la producción de óxido nítrico y relajación del tono vascular. En un estudio con muestras de pulmón de rata, la estimulación de los receptores β 3 adrenérgicos produjo relajación dosis-dependiente (Dumas 1998). En un estudio funcional de anillos de arteria pulmonar extraída de perros se observó aumento de la relajación con la estimulación selectiva de los receptores β 1, β 2 y β 3 adrenérgicos (Tagaya 1999). Sin embargo, en otro estudio en el que se extrajeron arterias pulmonares de ratones control y con HP por hipoxia, no se observó aumento de relajación con la estimulación selectiva de los receptores β 3 (Leblais, 2008).

Referencias bibliográficas:

- 40 – McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250–2294.
- 45 – Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296-302. PubMed PMID: 8532025.
- 50 – Nazzareno Galiè, M.D., Hossein A. Ghofrani, M.D., Adam Torbicki, M.D., Robyn J. Barst, M.D., Lewis J. Rubin, M.D., David Badesch, M.D., Thomas Fleming, Ph.D., Tamiza Parpia, Ph.D., Gary Burgess, M.D., Angelo Branzi, M.D., Friedrich Grimminger, M.D., Marcin Kurzyna, M.D., and Gérald Simonneau, M.D., for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.

- Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
- 5 – Dumas M, Dumas J-P, Bardou M, Rochette L, Advenier C, Giudicelli J-F (1998) Influence of β -adrenoceptor agonists on the pulmonary circulation. Effects of a β 3-adrenoceptor antagonist, SR 59230A. *Eur J Pharmacol* 348:223–228.
- 10 – Tagaya E, Tamaoki J, Takemura H, Isono K, Nagai A (1999) Atypical adrenoceptor-mediated relaxation of canine pulmonary artery through a cyclic adenosine monophosphate-dependent pathway. *Lung* 177:321–332.
- Leblais V, Estelle D, Fresquet F, Bégueret H, Bellance N, Banquet S, Allières C, Leroux L, Desgranges C, Gadeau A, Muller B (2008) β -adrenergic relaxation in pulmonary arteries: preservation of the endothelial nitric oxide-dependent β_2 component in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 77: 202-210.
- 15 Sin embargo, el problema del tratamiento de la hipertensión pulmonar está todavía lejos de ser resuelto satisfactoriamente y por tanto sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de dicha enfermedad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 Los autores de la presente invención han encontrado satisfactoriamente que la estimulación selectiva de receptores beta-3 adrenérgicos tiene un efecto beneficioso en la hipertensión pulmonar (HP). Así, se ha observado que la administración de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos en modelos de HP crónica y HP aguda provoca una respuesta favorable frente a dicha enfermedad: reducción de presión pulmonar, incremento de la saturación de oxígeno, reducción de las resistencias vasculares pulmonares, etc. Asimismo, en comparación con otros vasodilatadores comúnmente empleados en esta enfermedad, los agonistas selectivos de

25 receptores beta-3 adrenérgicos no producen cambios significativos de la presión arterial sistémica o de la frecuencia cardíaca, minimizándose consecuentemente los posibles efectos secundarios perjudiciales sobre la circulación sistémica.

Por tanto, en un aspecto la invención se refiere al uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la HP.

30 En otro aspecto, la invención se dirige a un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la HP.

En otro aspecto, la invención se dirige al uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento y/o la prevención de la HP.

35 En otro aspecto, la invención se dirige a un medicamento o composición farmacéutica que comprende al menos un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la HP.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento y/o la prevención de la HP, que comprende administrar al paciente que necesita de un tratamiento o prevención de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos.

40 Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos, también se definen adicionalmente más adelante en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Efecto de la administración del BRL 37344 sobre la PAP media, resistencias vasculares pulmonares, gasto cardíaco y saturación arterial de oxígeno (media±error típico) en HP postcapilar.

45 Figura 2: Efecto de la administración del BRL 37344 sobre la PAP media y saturación arterial de oxígeno (media±error típico) en HP precapilar.

Figura 3: Evolución de las resistencias vasculares pulmonares (media) según la aleatorización a BRL 37344 vs. Placebo en un modelo de HP progresiva.

Figura 4: Efecto de la administración del BRL 37344 sobre la PAP media en HP aguda por embolismo pulmonar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes inventores han encontrado que un grupo bien conocido de compuestos biológicamente activos, a saber los agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos, son útiles para la preparación de medicamentos dirigidos al tratamiento y/o la prevención de la hipertensión pulmonar (HP) en mamíferos, incluyendo el hombre.

Para proporcionar una descripción más concisa, no se cualifican algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento con el término "aproximadamente". Se entiende que, ya se use el término "aproximadamente" de manera explícita o no, cualquier cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en los conocimientos habituales de la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidos a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Por simplicidad, "agonista selectivo β 3", "agonista selectivo beta-3" o expresiones similares son empleadas en el presente documento para referirse a un "agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos".

En general, un agonista es una molécula que se une al receptor y tiene un efecto intrínseco y, por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. En la presente invención, por agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos se entiende un compuesto que exhibe agonismo preferencial hacia el receptor beta-3 en comparación con los receptores beta-1 y beta-2. Así, los agonistas selectivos beta-3 se comportan como agonistas del receptor beta-3 a menores concentraciones que para los receptores beta-1 y beta-2. También un agonista selectivo beta-3 incluye compuestos que se comportan como agonistas del receptor beta-3 y como antagonistas del receptor beta-1 y beta-2.

Preferentemente, la selectividad de los compuestos útiles en la presente invención hacia el receptor beta-3 es claramente superior en comparación con los receptores beta-1 y beta-2. En una realización preferida, los agonistas selectivos β 3 según la presente invención muestran una selectividad hacia el receptor beta-3 aproximadamente ≥ 10 veces superior, más preferentemente aproximadamente ≥ 100 veces superior, y todavía más preferentemente aproximadamente ≥ 1000 veces superior, con respecto a los otros receptores beta adrenérgicos. Aún más preferentemente para el propósito de la invención, los agonistas selectivos β 3 muestran una selectividad hacia el receptor beta-3 "infinitamente" superior (aproximadamente ≥ 10000 veces) con respecto a los otros receptores beta adrenérgicos. En realizaciones preferidas particulares, el agonista selectivo β 3 muestra valores en constante de inhibición y/o concentración efectiva media para los receptores β 1 y β 2 respectivamente de aproximadamente K_i 287/1750/1120 nM y/o EC_{50} 18/>10000/>10000 nM. La capacidad para ejercer agonismo selectivo beta-3 de un determinado compuesto se puede evaluar fácilmente mediante técnicas convencionales. Referencias bibliográficas generales relacionadas con ensayos de unión de ligandos a receptor incluyen por ejemplo: Masood N. Khan, John W. Findlay (2010). Ligand-Binding Assays: Development, Validation, and Implementation in the Drug Development Arena: John Wiley & Sons; *Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008*: Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center, disponible en: http://ncgcweb.nhgri.nih.gov/guidance/manual_toc.html.

Ejemplos representativos de agonistas selectivos beta-3 útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- BRL 37344
- CL 316243
- AZ 002
- BMS 187257
- L-755507
- L-750355
- FR-149175
- GW427353
- YM178
- CR 58611
- SR 58611A
- SR 59104A

– SR 59119A

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como ciertas variaciones o formas. Así, los compuestos útiles en la presente invención pueden estar por ejemplo en forma neutra, la forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y/o en distintas formas isoméricas.

El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

La expresión “sal fisiológicamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como una sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido que se tolera fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente, particularmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos, o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, particularmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales que se toleran fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromohidrato, monobromohidrato, monoclorohidrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales que se toleran fisiológicamente de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH_4 .

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato.

También está dentro del alcance de la invención, cualquier compuesto que es un profármaco de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados a, derivados y metabolitos de los compuestos agonistas selectivos beta-3 que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) y Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (abril de 2002).

Los agonistas selectivos beta-3 útiles en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros geométricos dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos, tal como una mezcla racémica, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existe en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

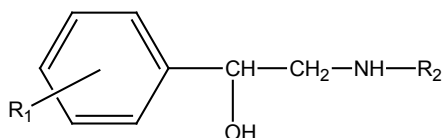
A menos que se indique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N .

Los agonistas selectivos beta-3 en el contexto de la invención están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como

diluyentes y vehículos, y que no incluyen ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del agonista selectivo beta-3.

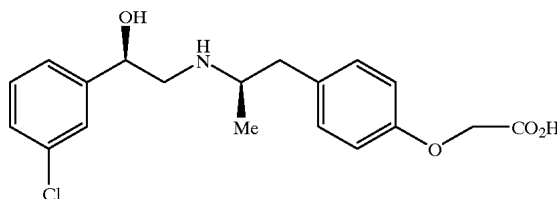
- 5 Tal como se observó anteriormente, la expresión "profármacos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, solvato o cualquier otro compuesto que, tras la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un agonista selectivo beta-3. Se apreciará que profármacos, solvatos y sales no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que pueden ser útiles en la preparación de profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables. La
10 preparación de profármacos, solvatos y sales puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

En una realización particular de la invención, el agonista selectivo beta-3 se selecciona entre un compuesto derivado de feniletanolamina, con la siguiente fórmula general:



- 15 en la que R_1 y R_2 pueden representar diversos significados. En una realización preferida, R_1 representa un halógeno (F, Cl, Br o I), preferentemente cloro, en posición orto, meta o para, preferentemente meta, y R_2 es un aralquilo, consistente preferentemente en un radical 1-metil-2-feniletilo opcionalmente sustituido.

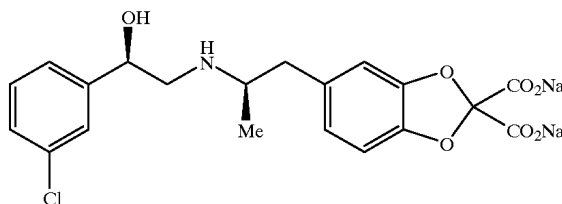
- 20 En una realización preferida, el agonista utilizado en la presente invención es el compuesto identificado como BRL37344 (ácido [4-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]etil]amino]propil]fenoxi]acético), que se describe en los documentos EP 023 385 y en *Drugs of the Future*, Vol. 16, 797-800 (1991) y que presenta la siguiente fórmula molecular:



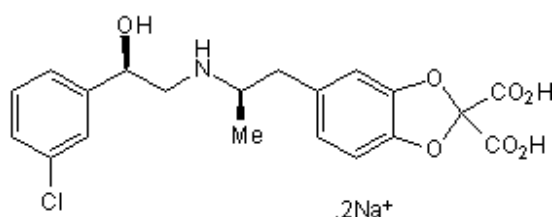
El compuesto BRL 37344 es un agonista potente y selectivo de los receptores beta-3 adrenérgicos (los valores de K_i son 287, 1750 y 1120 nM para los receptores β_3 , β_1 y β_2 respectivamente) que se puede adquirir comercialmente en forma de sal sódica (número CAS 127299-93-8):

- 25

En otra realización de la invención se prefiere el compuesto conocido como CL316243, que se describe en los documentos EP 0 455 006 y *J. Med. Chem.*, Vol. 35, 3081-3084 (1992) y que presenta la siguiente fórmula molecular:



- 30 El compuesto CL 316243 es un agonista potente y selectivo de los receptores beta-3 adrenérgicos ($EC_{50} = 3$ nM; selectividad 10000 órdenes de magnitud superior sobre β_1 y β_2) que se puede adquirir comercialmente en forma de sal disódica (151126-84-0):



Otros documentos en los que se describe el compuesto BRL 37344 y más compuestos que presentan agonismo hacia el receptor beta-3 adrenérgico son: US20040242485A1, US4873240, US4880834, US5002946, US5087626, US5236951, US5578638, US6172099, US6187809.

- 5 Compuestos adicionales conocidos que presentan actividad agonista selectiva para los receptores beta-3 adrenérgicos se describen por ejemplo en los documentos de patente: US4396627, US4478849, US4999377, US5153210, WO98/32753, WO97/46556, WO97/37646, WO97/15549, WO97/25311, WO96/16938, WO95/29159, WO02/06276, EP427480, EP659737, EP801060, EP714883, EP764632, EP764640, EP827746, US5561142, US5705515, US5436257, US5578620, US6537994.
- 10 El experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto es útil para el propósito de la invención. Así, tal como se indicó anteriormente, hay métodos convencionales adecuados para valorar si un compuesto es un buen agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos. Además, tanto la determinación de la actividad agonista beta-3 como de la selectividad por el receptor beta-3 sobre los receptores beta1/beta2 se puede evaluar siguiendo ensayos funcionales específicos previamente establecidos, como los descritos en las patentes y solicitudes citadas, en particular, WO98/32753, WO97/46556, EP764632, EP764640, EP827746.
- 15

Tal como se ha indicado anteriormente, los agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar por métodos conocidos, como por ejemplo los descritos en las patentes y solicitudes citadas.

Composiciones farmacéuticas

- 20 Los inventores han demostrado en diferentes escenarios que la administración de agonistas selectivos beta-3 permite reducir significativamente la presión arterial pulmonar así como las resistencias vasculares pulmonares, incrementando a su vez la saturación de oxígeno. Como ventaja adicional, no se observan cambios significativos en el gasto cardiaco o en la presión arterial sistémica, lo que significa que los posibles efectos secundarios perjudiciales sobre la circulación sistémica son muy bajos, en comparación a otros vasodilatadores empleados para el tratamiento de hipertensión pulmonar.
- 25

Por tanto, la presente invención propone el uso de agonistas selectivos de receptores beta-3 adrenérgicos como agente terapéutico de amplio espectro frente a la hipertensión pulmonar (HP). Así, los resultados obtenidos evidencian la enorme utilidad de los agonistas selectivos beta-3 en el tratamiento y/o la prevención de HP de cualquier etiología. En el contexto de la presente invención, la HP puede ser de cualquier tipo: HP arterial; HP secundaria a cardiopatía izquierda; HP secundaria a neumopatía; HP tromboembólica crónica; e HP de origen desconocido o multifactorial.

30

- Según una realización particular, la invención se dirige al uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento y/o la prevención de la HP aguda. Según otra realización particular, la invención se dirige al uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para el tratamiento y/o la prevención de la HP crónica. En una realización más particular, la invención se dirige al uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos bajo un escenario de tromboembolismo pulmonar agudo.
- 35

Con esta invención se proporcionan medicamentos o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y/o la prevención de HP que comprenden un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral.

- El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea del Medicamento - AEM). Incluyen preferiblemente un "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas en las que se incorporan sustancias para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos. Se usan portadores de fármacos en sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones del fármaco *in vivo*, disminuir el metabolismo del fármaco y reducir la toxicidad del fármaco. También se usan portadores en diseños para aumentar la eficacia de la administración del fármaco a los sitios diana de acciones farmacológicas (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Adyuvante es una sustancia añadida a una
- 50

- 5 formulación de productos farmacológicos que afecta a la acción del principio activo de una manera previsible. Vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usada como medio para proporcionar volumen para la administración de medicamentos (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.
- 10 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en la respectiva especie u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y etc. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de principio activo que va administrarse durante una o varias tomas al día.
- 15 Las formulaciones se pueden preparar según métodos convencionales tales como los que se describen en las Farmacopeas Española, Europea o de Estados Unidos de América, o en textos de referencia similares, por ejemplo "Tratado de Farmacia Galénica", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.
- 20 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o pueden proporcionarse como una composición aparte para la administración al mismo tiempo o en un tiempo diferente.
- Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen en general la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de HP en un sujeto.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevención", "que previene", "preventivo", "prevenir" y profilaxis se refieren a la capacidad de una sustancia dada para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de HP en un sujeto.
- El término "sujeto" o "paciente" en el contexto de la invención incluye a cualquier animal, en particular, animales vertebrados, preferentemente mamíferos, tales como ratones, ratas, caballos, cerdos, conejos, gatos, ovejas, perros, vacas, seres humanos, etc. En una realización preferida, el mamífero es un cerdo o un ser humano. En otra realización aún más preferida, el mamífero es el ser humano.
- 30 La invención se describe a continuación mediante los siguientes ejemplos que deben ser considerados como meramente ilustrativos y no limitativos de la misma.

EJEMPLOS

Métodos

Generación de los modelos experimentales.

- 35 Con el objeto de reproducir un espectro amplio de la HP en la población general, se desarrollaron 2 modelos experimentales de HP crónica: un modelo pre-capilar, que representaría a los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5; y un modelo post-capilar, que caracterizaría al grupo clínico 2 (Clasificación revisada de la OMS).

Modelo de HP pre-capilar.

- 40 El modelo de HP pre-capilar se generó mediante embolización arterial pulmonar con microesferas sintéticas de 300 micras de diámetro (Sephadex G50 coarse; Pharmacia Biotech; Freiburg, Germany), una variante de un modelo previamente descrito (Bernd W. Bottiger, MD; Johann Motsch, MD; Joachim Dorsam, MD; Ulf Mießck, MD; Andre Gries, MD; Jörg Weimann, MD; and Eike Martin, MD. Inhaled Nitric Oxide Selectively Decreases Pulmonary Artery Pressure and Pulmonary Vascular Resistance Following Acute Massive Pulmonary Microembolism in Piglets. CHEST 1996; 110:1041-47)
- 45 El protocolo se inició en cerdos raza Large-White, especie Sus Scrofa, de 3 meses de vida (aproximadamente 30 Kg de peso). Tras anestesia general y analgesia, y bajo monitorización cardíaca e intubación orotraqueal, se procedió a canular la arteria y vena femoral mediante punción percutánea en el laboratorio de hemodinámica cardíaca. A través del acceso venoso se colocó un catéter de Swan-Ganz en una de las ramas principales de la arteria pulmonar (AP), el cual se conectó a un monitor para el registro continuo de la PAP y para la cuantificación
- 50 de la presión capilar pulmonar y del gasto cardíaco. La vía arterial permitió el registro continuo de la presión arterial sistémica. El acceso venoso sirvió para administrar las microesferas hacia la circulación arterial pulmonar. Se preparó una solución con 500 mg de microesferas en 200 ml de suero fisiológico y se administró la cantidad necesaria para alcanzar una PAP media mantenida >40 mmHg en aproximadamente 20 minutos. Este procedimiento se repitió de forma semanal (3-5 embolizaciones) hasta la generación de HP crónica (PAP media

>25 mmHg en reposo). Los animales fueron seguidos durante 2 meses. Al finalizar el seguimiento los animales recibieron eutanasia y se extrajo el corazón para el análisis histológico. Las lesiones histopatológicas que hemos observado en el pulmón reproducen las evidenciadas en la HP arterial o HP tromboembólica crónica en humanos: proliferación de la íntima arterial con hipertrofia de la media y fibrosis perivasculares, oclusiones vasculares, y lesiones complejas como aneurismas vasculares o lesiones plexiformes.

Asimismo, este modelo simula perfectamente la situación de embolia pulmonar aguda y sirve, por tanto, para evaluar el efecto de nuevas terapias sobre la hipertensión pulmonar aguda generada por el tromboembolismo pulmonar agudo.

Modelo de HP post-capilar.

El modelo de HP post-capilar se generó mediante el cerclaje quirúrgico no restrictivo de la vena pulmonar principal en lechones de 4 semanas de vida (aproximadamente 10 Kg de peso). Esta vena drena la sangre de ambos lóbulos pulmonares inferiores, que constituyen aproximadamente el 80% de la masa pulmonar. Con analgesia y anestesia general y bajo monitorización cardiaca e intubación orotraqueal, se localizaron mediante disección quirúrgica la vena yugular externa y la arteria carótida común derechas. A través del acceso venoso se introdujo el catéter de Swan-Ganz para la monitorización continua de la PAP, presión capilar pulmonar y gasto cardiaco. Asimismo, la vía arterial sirvió para la monitorización de la presión arterial sistémica durante la intervención quirúrgica. Mediante toracotomía lateral derecha a través del quinto espacio intercostal se realizó el cerclaje no restrictivo de la vena pulmonar principal mediante la colocación de una cinta de poliéster de 5 mm de ancho alrededor del vaso ajustada al diámetro en reposo del confluente venoso pulmonar justo antes de su entrada en la aurícula izquierda. Este método evitó causar edema agudo de pulmón post-quirúrgico puesto que la estenosis de la vena pulmonar no está presente inmediatamente tras la cirugía sino que progresa a medida que el animal crece. Se trata por tanto de un modelo de HP progresiva (la gravedad aumenta a lo largo del seguimiento). En nuestro estudio hemos observado HP significativa a las 4 semanas de la cirugía (PAP media= 35±5 mmHg), asociado a dilatación e hipertrofia del VD y sin mortalidad perioperatoria. Al finalizar el seguimiento los animales recibieron eutanasia y se extrajo el corazón para análisis histológico. Las lesiones histológicas que hemos observado reproducen las de la HP secundaria a cardiopatía izquierda o estenosis congénita de las venas pulmonares, e incluyen remodelado de los vasos arteriales y venosos dentro del parénquima pulmonar, proliferación de la íntima e hipertrofia de la media de la AP principal e hipertrofia clara de los miocardiocitos en el VD, donde además se evidencia aumento de fibrosis y desorganización miocárdica.

Cateterismo cardiaco derecho

El estudio hemodinámico se realizó mediante cateterismo cardiaco derecho utilizando estrictamente la misma metodología que en humanos. Una vez generada la HP, se cuantificaron basalmente y tras la administración del agonista β_3 , los siguientes parámetros por duplicado: PAP, presión capilar pulmonar y presión de la aurícula derecha. La cuantificación del gasto cardiaco se realizó por la técnica de termodilución. Se realizaron 5 medidas y se consideró la media de 3 medidas tras excluir las determinaciones extremas superior e inferior. La presión telediastólica del ventrículo izquierdo se determinó mediante la colocación de un catéter pig-tail en el interior del ventrículo izquierdo a través de la arteria femoral. Las resistencias vasculares pulmonares se calcularon como la diferencia entre la PAP media y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, todo ello dividido por el gasto cardiaco y se expresó en unidades Wood.

Previamente al cateterismo cardiaco se realizó una ecocardiografía para confirmar la ausencia de valvulopatías significativas o cortocircuitos intracardiacos que pudieran invalidar las mediciones de gasto cardiaco mediante termodilución.

Administración del agonista β_3

Para evaluar el efecto de una dosis única de BRL 37344 (en forma de sal sódica) se administró en todos los casos 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ del fármaco diluido en suero fisiológico vía endovenosa. Esta dosis se estableció tras un estudio piloto destinado a seleccionar la dosis máxima que no generara afectación hemodinámica sistémica (para evitar posibles efectos secundarios). El efecto del fármaco se evaluó 20 minutos tras la administración del fármaco.

Para evaluar el efecto crónico de la administración del BRL 37344, una cohorte de animales con HP post-capilar fue aleatorizada a BRL 37344 o placebo (suero fisiológico). A todos los animales se les implantó una bomba osmótica (Alzet 2 ml) subcutánea acoplada a un catéter vascular introducido en la vena yugular interna. Aquellos animales aleatorizados a BRL 37344 recibieron una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ durante 14 días. El cambio hemodinámico fue evaluado, de forma ciega, a las 2 semanas de seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables se expresan como media \pm desviación típica. Para evaluar el efecto de la administración del fármaco se aplicó un test de Student para muestras apareadas.

Resultados

1. Efecto de una dosis única en HP crónica

En HP post-capilar (aquella que se asocia a cardiopatía), la administración del agonista selectivo β_3 adrenérgico se asoció con una reducción del 30% de la PAP media (Figura 1). La PAP media disminuyó de 37.6 ± 9.8 a 28.8 ± 9.8 mmHg ($p < 0.001$). Asimismo, se observó una reducción del 23% de la presión pulmonar sistólica (50.6 ± 15.5 a 38.9 ± 9.9 mmHg, $p < 0.001$).

La administración del agonista se asoció a un aumento del 18% del gasto cardiaco (3.29 ± 0.9 a 3.90 ± 1.5 L/min, $p = 0.07$), una reducción del 36% de las resistencias vasculares pulmonares (10.0 ± 4.3 a 6.4 ± 3.2 unidades Wood, $p = 0.002$) y un aumento de la saturación de oxígeno del 3.2% (90.88 ± 2.64 a $93.75 \pm 3.01\%$, $p = 0.001$).

Finalmente, tras la administración del agonista selectivo β_3 adrenérgico no se observaron cambios significativos en la presión arterial sistémica (85.7 ± 13.9 a 79.9 ± 6.9 mmHg, $p = 0.11$), ni en la frecuencia cardiaca (83.8 ± 21.1 a 87.8 ± 16.8 lpm, $p = 0.20$).

De forma similar, en el modelo de HP precapilar, la administración del agonista selectivo β_3 adrenérgico se asoció con una disminución del 32% de la PAP media (29.5 ± 2.1 a 20.0 ± 5.7 mmHg), una reducción del 25% de la PAP sistólica (37.5 ± 6.4 a 28.0 ± 8.5 mmHg) y un aumento de la saturación de oxígeno del 2%, sin cambios significativos en la presión arterial sistémica y en la frecuencia cardiaca (Figura 2).

2. Efecto de la administración del agonista β_3 en un modelo de HP crónica progresiva

En un modelo de HP progresiva (modelo de HP postcapilar en el que la estenosis de las venas pulmonares progresa con el crecimiento del animal) el tratamiento continuo con agonistas β_3 logró detener la progresión durante las dos semanas de tratamiento (incremento medio de las resistencias vasculares pulmonares = 0.0 ± 0.8 unidades Wood) comparado con la evolución de los animales con tratamiento placebo (incremento medio de las resistencias vasculares pulmonares = 2.0 ± 0.9 unidades Wood), Figura 3.

3. Efecto de una dosis única en HP aguda

Asimismo se observó que en una situación de incremento brusco de la presión pulmonar (inmediatamente tras realizar embolización de material en la vasculatura pulmonar), la administración de BRL 37344 produce una reducción aguda de la PAP media de un 32% (Figura 4).

Discusión

En un espectro amplio de HP crónica, el tratamiento con agonistas β_3 produjo una reducción significativa de la PAP y de las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos se observaron sin encontrar cambios significativos de la presión arterial sistémica o de la frecuencia cardiaca, lo cual sugiere que los posibles efectos secundarios perjudiciales sobre la circulación sistémica son muy bajos (en comparación a otros vasodilatadores empleados en esta enfermedad).

Asimismo se observó que en una situación de incremento brusco de la presión pulmonar la administración de BRL 37344 produce una reducción aguda muy importante de la PAP, lo que sugiere que los agonistas selectivos β_3 pueden ser de utilidad en el escenario del tromboembolismo pulmonar agudo, una emergencia vital para la cual se dispone de escasas alternativas terapéuticas.

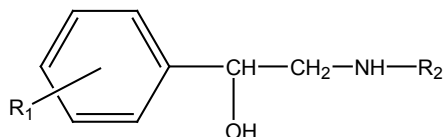
Por todo ello se puede concluir que la administración de agonistas selectivos beta-3 adrenérgicos representa un tratamiento eficaz para la HP de diferente etiología, tanto aguda como crónica.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agonista selectivo de receptores beta-3 adrenérgicos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión pulmonar.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1 en el que el agonista selectivo se selecciona entre los siguientes compuestos:
- BRL 37344
 - CL 316243
 - AZ 002
 - BMS 187257
 - 10 - L-755507
 - L-750355
 - FR-149175
 - GW427353
 - YM178
 - 15 - CR 58611
 - SR 58611A
 - SR 59104A
 - SR 59119A

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 3. Uso según la reivindicación 1 en el que el agonista selectivo es un compuesto con la siguiente fórmula general:



en la que R₁ representa un halógeno y R₂ es aralquilo.

4. Uso según la reivindicación 3 en el que R₁ es cloro en posición meta.
- 25 5. Uso según la reivindicación 3 en el que R₂ es un radical 1-metil-2-feniletilo opcionalmente sustuido.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agonista selectivo se selecciona entre CL 316243 y BRL 37344, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agonista selectivo es BRL 37344 en forma de sal sódica.

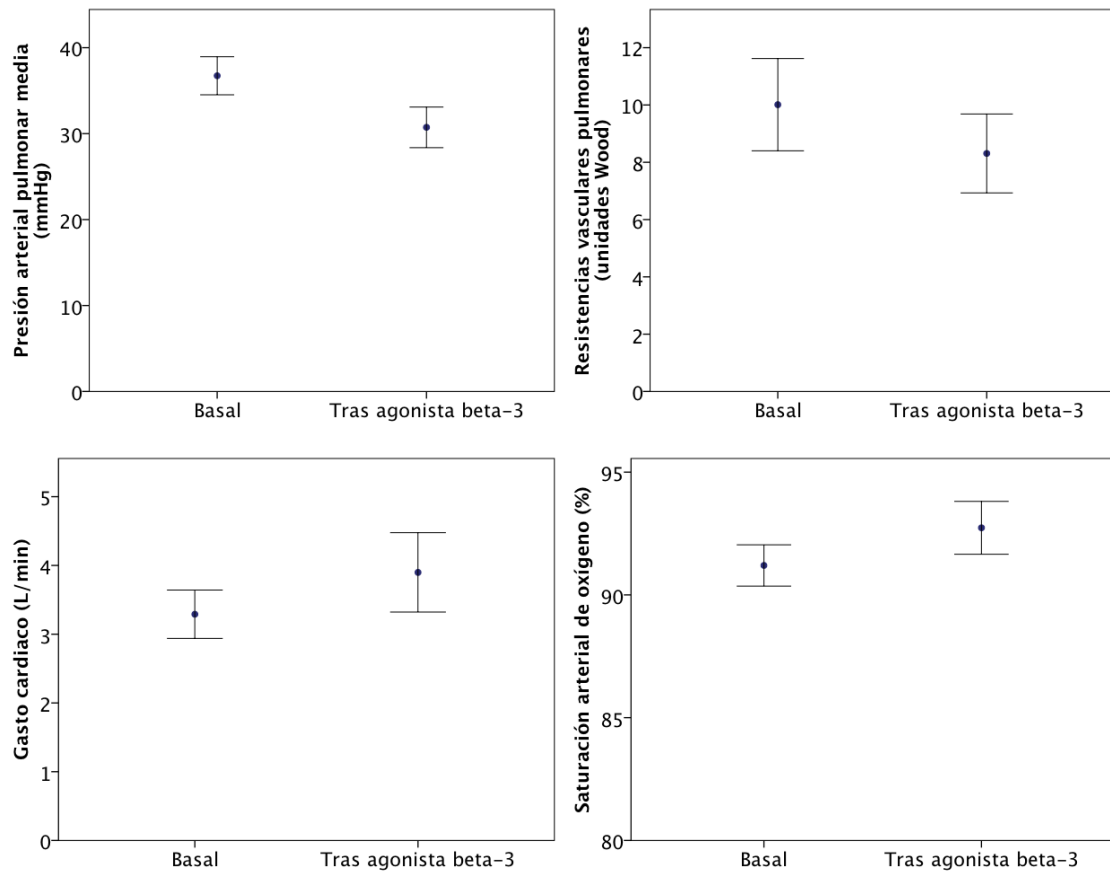


FIG. 1

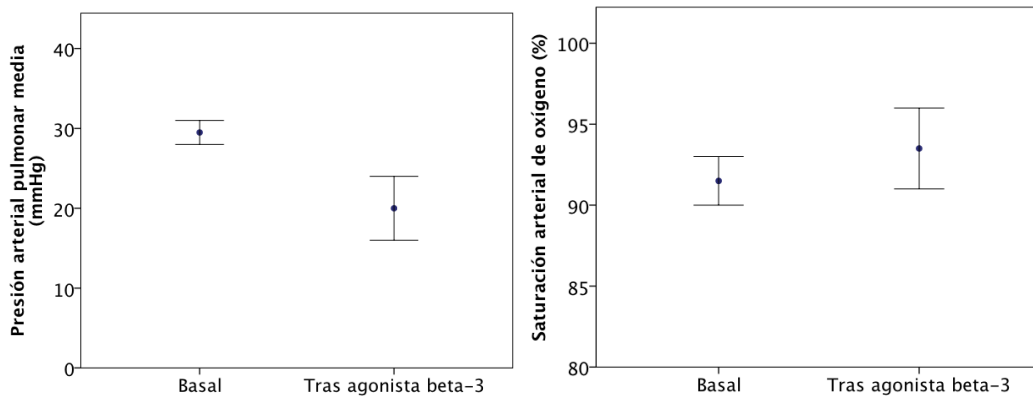


FIG. 2

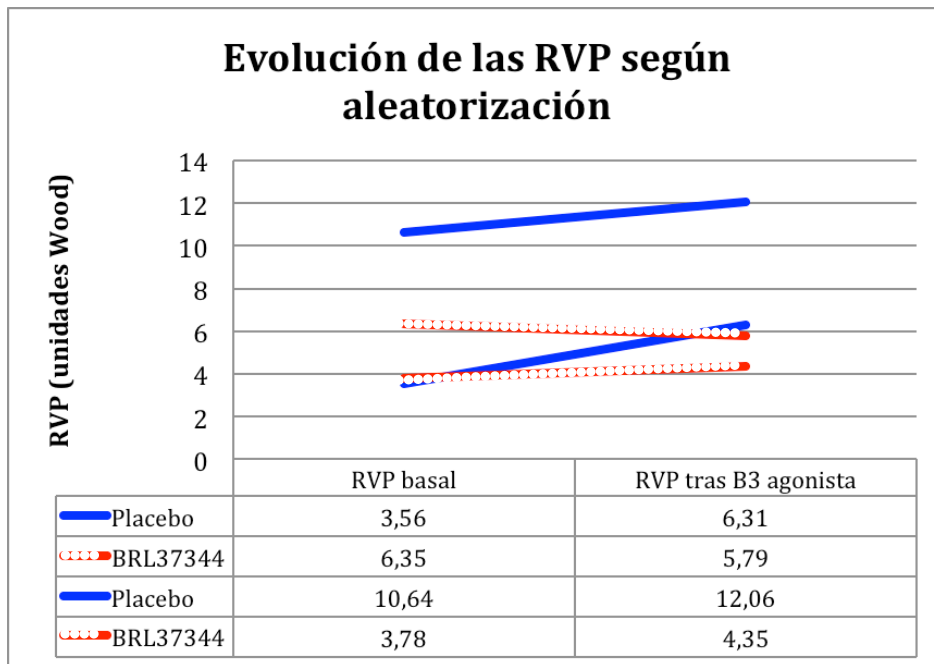


FIG. 3

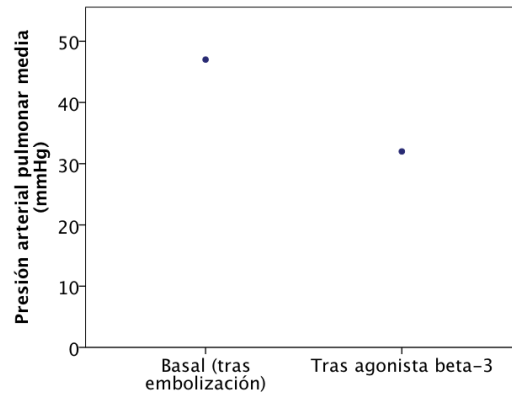


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231343

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.08.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/135** (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ROZEC, B. et al.: "Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: Putative roles in human pathologies "Pharmacology & Therapeutics, 2006, vol. 111, páginas 652-673, ISSN 0163-7258, página 3, tabla 1, página 662, apartado 5.4.	1-7
A	DONCKIER, J.E. et al.: "Cardiovascular effects of beta 3 adrenoceptor stimulation in perinephritic hypertension". European Journal of clinical investigation, 2001, vol. 31, páginas 681-689, ISSN 0014-2972, todo el documento.	1-7
A	URSINO, M G et al.: "The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: Current perspectives". Pharmacological Research, 2009, vol. 59, páginas 221-234, ISSN 1043-6618, apartado 4.7.	1-7
A	GAUTHIER, C. et al.: "Le Nebivolol: premier betabloquant vasodilatateur à activité agoniste beta3-adrénergique". Annales de cardiologie et d'angéiologie, 2010, vol. 59, páginas 155-159, ISSN 0003-3928, página 156, apartado 2.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.12.2012

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.12.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ROZEC, B. et al.: "Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: Putative roles in human pathologies "Pharmacology & Therapeutics, 2006, vol. 111, páginas 652-673, ISSN 0163-7258, página 3, tabla 1, página 662, apartado 5.4.	
D02	DONCKIER, J.E. et al.: "Cardiovascular effects of beta 3 adrenoceptor stimulation in perinephritic hypertension". European Journal of clinical investigation, 2001, vol. 31, páginas 681-689, ISSN 0014-2972, todo el documento.	
D03	URSINO, M G et al.: "The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: Current perspectives". Pharmacological Research, 2009, vol. 59, páginas 221-234, ISSN 1043-6618, apartado 4.7.	
D04	GAUTHIER, C. et al.: "Le Nebivolol:premier betabloquant vasodilatateur à activité agoniste beta3-adrénergique". Annales de cardiologie et d'angéiologie, 2010, vol. 59, páginas 155-159, ISSN 0003-3928, página 156, apartado 2.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de un agonista de receptores beta 3 adrenérgicos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión pulmonar. Entre ellos se encuentran derivados de feniletanolaminas y específicamente se reivindica el uso de los compuestos CL 316243 y BRL 37344.

El documento D1 se refiere al papel de compuestos beta3 adrenoreceptores en el sistema cardiovascular. En la página 655 se citan los derivados de feniletanolaminas tales como CL 316243, BRL 37344 y SR58611A los tres referidos en las reivindicaciones 2 a 7 de la presente solicitud. En la página 662, apartado 5.4 se citan los efectos de varios compuestos beta3 adrenérgicos tales como SR58611A, SR59104A, SR59119A en la circulación pulmonar.

El documento D2 se refiere a los efectos cardiovasculares de compuesto beta 3 adrenoreceptores en la hipertensión perinefrítica. El documento D3 recoge distintos efectos terapéuticos de los compuestos beta 3 adrenoreceptores entre los que se encuentran los producidos sobre el sistema cardiovascular (ver tabla I y apartado 4.7).

El documento D4 se refiere a un compuesto denominado nebivolol con actividad beta 3 adrenérgica y utilizado en patologías cardiovasculares.

Si bien se conoce la actividad de los compuesto citados en el sistema cardiovascular y se hace referencia a otras actividades de dichos compuestos con su acción agonista sobre los receptores beta 3 adrenérgicos, en ninguno de ellos se refleja claramente su acción sobre la hipertensión pulmonar,

Por lo tanto a la vista de los documentos citados, las reivindicaciones 1-7 tienen novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.