

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 157**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 15162899 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2921168**

54 Título: **Asociación de N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril**

30 Prioridad:

15.06.2010 FR 1002525

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

09.09.2016

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**THUILLEZ, CHRISTIAN;
MULDER, PAULUS;
VILAINE, JEAN-PAUL;
FRATACCI, MARIE-DOMINIQUE;
LEREBOURS-PIGEONNIERE, GUY;
FELDMANN, LUC y
ROUSSEL, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 582 157 T3

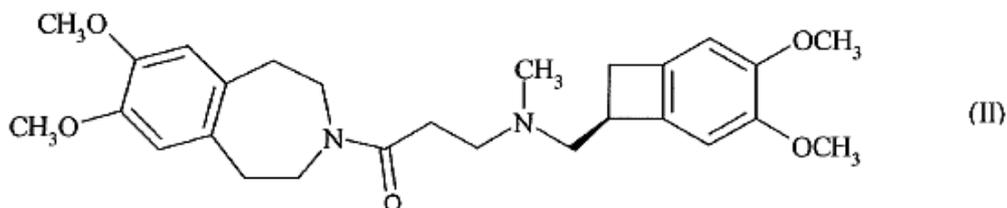
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril

5

La presente invención se refiere a la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina, de fórmula (II),



10 así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos y formas cristalinas, y de perindopril.

Esta asociación es útil para obtener medicamentos destinados al tratamiento de la insuficiencia cardíaca, más concretamente de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

15 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico, pamoico, 1,5-naftalenodisulfónico.

20 Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente I_f sinusal, y más particularmente la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato y fumarato, sus hidratos y formas
25 cristalinas, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en concreto propiedades cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen que estos compuestos sean útiles para el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de diferentes enfermedades

cardiovasculares relacionadas con la isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio o problemas del ritmo cardíaco asociados, así como en las diferentes patologías que incluyen problemas del ritmo cardíaco, en particular supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca crónica.

- 5 En la patente europea EP 2 036 892 se describe la preparación y la utilización terapéutica de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su clorhidrato y su fumarato.

- 10 El perindopril es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina son una de las clases terapéuticas más importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actúan principalmente inhibiendo la síntesis de la angiotensina II y bloqueando la degradación de la bradiquinina.

- 15 Han demostrado que, además de bajar la presión arterial, mejoran la morbilidad (infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales) y la mortalidad cardiovascular de hipertensos, diabéticos, enfermos con una enfermedad coronaria preexistente.

La solicitante ha descubierto que la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril tiene propiedades interesantes que permiten su uso el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, más concretamente de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

- 25 La insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo no es la única forma de insuficiencia cardíaca. Cada vez con más frecuencia, los pacientes que padecen una insuficiencia cardíaca presentan una fracción de eyección superior al 40%. La proporción de insuficiencia cardíaca denominada "diastólica" (o particularmente "función sistólica conservada") aumenta con la edad.
- 30 Actualmente es la causa del 30 al 40% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y, después de los 80 años, supera en frecuencia a las insuficiencias cardíacas por disfunción sistólica. Las insuficiencias cardíacas diastólicas generalmente conllevan una prolongación de la relajación ventricular y una reducción de la distensibilidad de la cámara ventricular izquierda. Las causas

esenciales son las cardiopatías isquémicas, hipertensivas y de los pacientes ancianos. Los factores predisponentes son la edad, el sexo (mujer), la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial. El remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, con o sin hipertrofia, provoca un trastorno constante de la función diastólica. Casi siempre se encuentra un factor desencadenante en el origen de un impulso congestivo. La insuficiencia cardíaca denominada diastólica aumentará su frecuencia con la edad. Su fisiología sigue siendo compleja y debe ser mejor entendida por los médicos.

Actualmente ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para esta patología, cuya mortalidad, del 50% a 4 años, es equivalente a la de la insuficiencia cardíaca sistólica.

La solicitante ha descubierto que el uso de la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril permite obtener efectos farmacológicos superiores a los observados cuando se utiliza *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina sola o perindopril solo. Además, el uso de la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril permite restablecer los parámetros fisiológicos observados a valores muy próximos a los normales. Estas observaciones permiten considerar el uso de la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, más concretamente de la insuficiencia cardíaca de función sistólica conservada.

Preferentemente, la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina se utiliza en forma de clorhidrato o de fumarato, o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.

El perindopril se puede utilizar en forma de una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, sus hidratos o sus formas cristalinas, más particularmente sus sales de *terc*-butilamina o de arginina, sus hidratos y formas cristalinas.

La presente invención se refiere más particularmente a la asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina, o una de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos o formas
5 cristalinas, y perindopril o una de sus sales de adición a una base farmacéuticamente aceptable, más concretamente sus sales de *terc*-butilamina o arginina, sus hidratos o formas cristalinas.

La posología útil varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente
10 asociados.

La dosis de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina (en adelante denominada compuesto A) podrá variar entre 5 y 100 mg al día.

La dosis diaria de perindopril oscilará preferentemente entre 1 y 190 mg. ambos
15 inclusive. Las composiciones farmacéuticas que pueden emplearse son aquellas que convienen para la administración vía oral, parenteral, nasal, comprimidos simples o grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como composiciones farmacéuticas con liberación programada, retardada, prolongada o diferida.

20 Además de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina y perindopril, dichas composiciones farmacéuticas contienen uno o más excipientes o vehículos seleccionados de entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

25 A modo de ejemplo y de forma no limitativa se pueden citar:

- como *diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- como *lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol;
- 30 • como *aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona;
- como *disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal sódica, mezclas efervescentes.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Lista de abreviaturas utilizadas

- dP/dt_{máx}: aumento máximo de la presión por segundo.
- dP/dt_{mín}: disminución máxima de la presión por segundo.
- 5 IC: insuficiencia cardíaca.
- LVEDP: Left Ventricular End Diastolic Pressure (presión telediastólica del ventrículo izquierdo).
- LVEDPVR: Left Ventricular End Diastolic Pressure Volume Relation (relación presión-volumen telediastólico del ventrículo izquierdo).
- 10 LVESP: Left Ventricular End Systolic Pressure (presión telesistólica del ventrículo izquierdo).
- LVESPVR: Left Ventricular End Systolic Pressure Volume Relation (relación presión-volumen telesistólico del ventrículo izquierdo).
- VI: ventrículo izquierdo.

15 **Ensayos farmacológicos:**

Primero se provoca una insuficiencia cardíaca en ratas practicando una ligadura de la arteria coronaria izquierda (los animales de control fueron sometidos a una operación pero no se les realizó ligadura) que provoca una isquemia de una parte de la pared ventricular izquierda. Los animales se recuperan durante 7 días y
 20 después, durante 12 semanas, reciben bien 3 mg/kg del compuesto A, bien 0,4 mg/kg de perindopril, o bien simultáneamente perindopril y el compuesto A.

Doce semanas después de la operación se constata que los animales sometidos a ligadura coronaria desarrollan una insuficiencia cardíaca a la vez sistólica (anomalía de la eyección) y diastólica (anomalía del llenado).

25 En estos animales, el compuesto A permite disminuir significativamente la frecuencia cardíaca, solo o asociado con perindopril (tabla 1 y figura 1).

Tabla 1

Frecuencia cardíaca (bmp)	Duración del tratamiento		IC (no tratada)		IC + perindopril	IC + A + perindopril
			IC (no tratada)	IC + A		
	4 semanas	4 semanas	372,5	349,3	388,2	352,8
		12 semanas	387,2	342,7 [†]	387,7	353,1 [†]

[†]p < 0,05 vs IC

El tratamiento conjunto con perindopril y el compuesto A permite aumentar significativamente la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, es decir, mejorar su contractilidad (tabla 2 y figura 2). En consecuencia, el gasto cardíaco se mejora con respecto a los animales con insuficiencia cardíaca que no reciben 5 tratamiento.

Tabla 2

	IC (no tratada)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
Fracción de acortamiento (% de diámetro del VI)	14,4	18,0	17,1	22,3 [†]
Gasto cardíaco (ml/min)	114	127	142 [†]	140 [†]

[†]p < 0,05 vs IC

Como muestra la tabla 3 (figura 3), la insuficiencia cardíaca modifica los diferentes parámetros sistólicos y diastólicos. El ventrículo izquierdo se contrae peor 10 (dP/dt_{máx} y LVESPVR considerablemente más bajos en los animales con IC que en los animales de control sanos), lo que indica la deficiencia sistólica. La función diastólica está muy alterada: la presión en el interior del ventrículo al final de la diástole es elevada (LVEDP), el tiempo de relajación (tau) es prolongado y la distensibilidad (capacidad del ventrículo para relajarse) es débil (LVEDPVR 15 aumentada).

Tabla 3

	Control	IC (no tratada)	IC + A	IC + perindopril	IC + A + perindopril
LVESP (mm Hg)	140	120	118	99	105
dP/dt_{máx} (10 ³ mm Hg/s)	9,92	6,89*	6,78	5,97	7,69
LVESPVR (mm Hg/RVU)	26,4	11,1*	16,1 [†]	16,4 [†]	15,6 [†]
LVEDP (mm Hg)	1,86	9,43*	4,89 [†]	5,17 [†]	3,32 [†]
dP/dt_{min} (-10 ³ mm Hg/s)	10,24	5,66*	5,87	5,11	6,19
tau (ms)	3,54	12,64*	8,37 [†]	7,31 [†]	6,05 [†]
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0,84	6,93*	2,70 [†]	2,36 [†]	1,37 ^{††}

*p < 0,05 vs control; [†]p < 0,05 vs IC; ^{††}p < 0,05 vs IC + A y vs IC + perindopril

Se constata que el tratamiento de los animales con insuficiencia cardíaca, ya sea con perindopril solo o con el compuesto A solo, mejora la función sistólica, lo que

se puede observar con la LVESPVR, único parámetro independiente de las cargas.

La presión telediastólica y el tiempo de relajación mejoran claramente con perindopril solo o con el compuesto A solo y se observa una tendencia a una mayor reducción de estos dos parámetros cuando los dos productos se administran juntos. La distensibilidad del ventrículo izquierdo (medida mediante la LVEDPVR), único parámetro independiente de la carga, mejora claramente con perindopril y con el compuesto A. Sorprendentemente, este efecto aumenta de forma significativa cuando los animales reciben los dos tratamientos simultáneamente.

En efecto, la asociación del compuesto A y de perindopril permite mejorar de forma significativa la distensibilidad, que vuelve a un umbral cercano al de los animales de control.

Por tanto, la asociación de perindopril y N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N-metil-3-oxo-1-propanoamina permite mejorar la función diastólica alterada.

Composiciones farmacéuticas:

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de compuesto A y 2 mg de perindopril, *terc*-butilamina:

Compuesto A, fumarato	12,48 g
Perindopril, <i>terc</i> -butilamina	2 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Celulosa sodio glicolato	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

20

A continuación se indican, de forma no limitativa, otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la invención:

Ejemplo	Compuesto A (mg)	Perindopril, sal de <i>terc</i>-butilamina (mg)	Perindopril, sal de arginina (mg)
5	60	2	-
6	80	4	-
7	60	-	2,5
8	80	-	5

Reivindicaciones

1. Asociación de *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina, o una de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, sus hidratos o formas cristalinas, y perindopril, o una de sus sales de adición a una base farmacéuticamente aceptable, sus hidratos o formas cristalinas.
5
2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada porque la *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-3-(7,8-dimetoxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-il)-*N*-metil-3-oxo-1-propanoamina está en forma de clorhidrato o fumarato, o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.
10
3. Asociación según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el perindopril está en forma de sal de *terc*-butilamina o arginina, o de uno de sus hidratos o formas cristalinas.
15

Figura 1

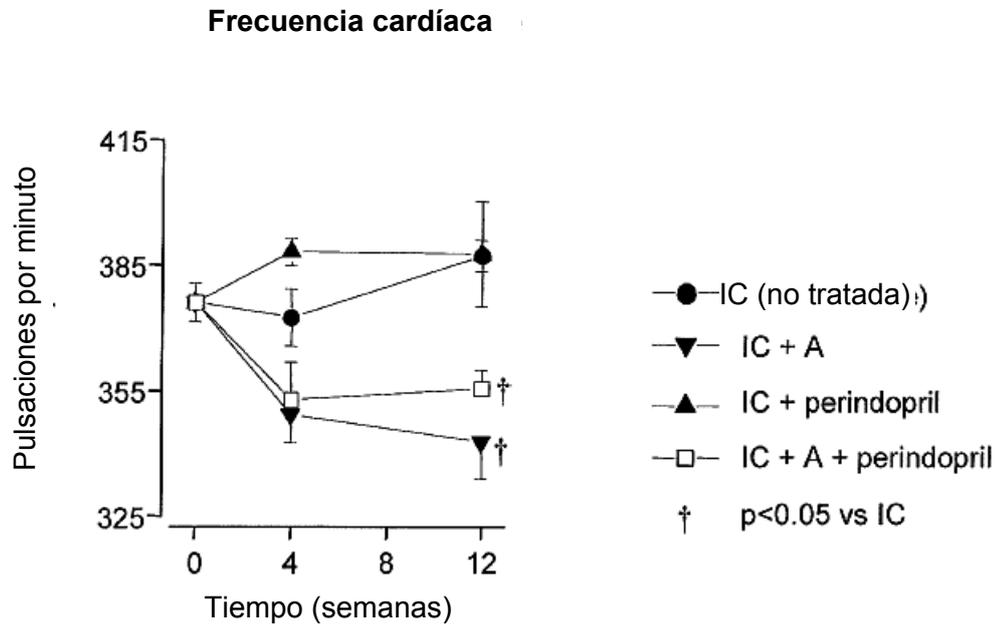


Figura 2

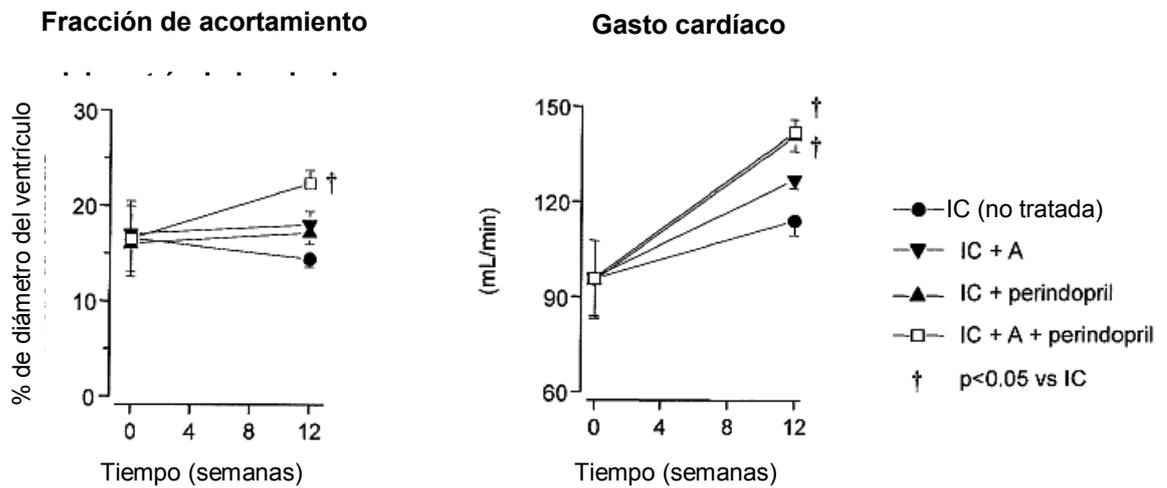


Figura 3

