

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 599**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2009 PCT/EP2009/000641**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2009 WO09095269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009 E 09706015 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2237782**

54 Título: **Uso de tetrahidropirimidinas**

30 Prioridad:

30.01.2008 DE 102008006780

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

23.07.2018

73 Titular/es:

**BITOP AG (100.0%)
Stockumer Strasse 28
58453 Witten, DE**

72 Inventor/es:

**TOLBA, RENE;
VON ECHTEN-DECKERT, GERHILD;
LENTZEN, GEORG y
BILSTEIN, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 676 599 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

Uso de tetrahidropirimidinas

La invención se refiere a tetrahidropirimidinas y a su uso en la prevención y el tratamiento de dolor y estrés inflamatorio postoperatorio.

5 Los compuestos químicos orgánicos de bajo peso molecular aislados de organismos extremófilos tienen una influencia notable sobre sistemas y estructuras biológicos. Tales compuestos se designan como osmolitos o solutos compatibles y se han expandido entretanto en numerosos preparados cosméticos.

10 A los solutos compatibles pertenecen además azúcares, compuestos de azufre, polioles y aminoácidos en particular también derivados de tetrahidropirimidina, tal como ectoína e hidroxiectoína. Éstos se sintetizan por microorganismos extremófilos en condiciones de estrés y sirven para la estabilidad de las estructuras celulares de estos microorganismos en condiciones térmicas, químicas y físicas extremas. Un ejemplo de ello son los microorganismos halófilos que deben adaptarse al contenido salino variable en entorno que contiene sal y deben sobrevivir en éste.

15 De ectoína y sus derivados se conoce la acción estabilizadora sobre estructuras de proteína y de ácido nucleico, a la que puede recurrirse para la estabilización de material biológico y preparaciones de fármacos.

20 Para ectoína y sus derivados se han descrito mientras tanto una serie de aplicaciones médicas, así por ejemplo el uso como agente dermatológico tal como también para el aumento de la efectividad de principios activos que contienen proteína. Se ha demostrado además una acción terapéutica en el tratamiento de alteraciones de la función endotelial. La patente estadounidense US 6.267.973 B1 describe la acción de ectoína como agente hidratante, es decir como agente humectante de la piel. En el documento DE 10 2004 016 129 A1 se divulga la estabilización de aceite de onagra con ayuda de ectoína. El documento DE 100 06 578 A1 se dedica al uso de solutos compatibles tal como ectoína como inhibidores de la degradación enzimática de biopolímeros macromoleculares.

25 Teniendo en cuenta las acciones fisiológicas conocidas de ectoína es absolutamente sorprendente la actividad encontrada ahora en caso de estrés y dolor inflamatorio postoperatorio, que aparecen con frecuencia como consecuencia de intervenciones quirúrgicas en particular en el abdomen.

De manera correspondiente se refiere la invención a tetrahidropirimidinas de fórmula



30 en la que R es un átomo de hidrógeno o un resto de hidrocarburo con hasta ocho átomos de carbono, R' es hidrógeno, OH o OR" y R" es R o COR, en el que R tiene el significado indicado anteriormente, para su uso en la prevención o el tratamiento de estrés y dolor inflamatorio postoperatorio provocado mediante cargas mecánicas durante intervenciones quirúrgicas, en particular en la zona estomacal/intestinal, excluyendo estrés y/o dolor causado por trasplante.

35 Las operaciones o intervención en el sentido de la invención es cualquier intervención que conduce a una carga mecánica del cuerpo, por ejemplo también en caso de estudios endoscópicos o también de endoscopias en la zona de articulación o en el abdomen. En particular, las intervenciones son sin embargo intervenciones quirúrgicas que son mayores que la apertura/separación de la piel únicamente puntual.

40 En caso de intervenciones quirúrgicas se llega con frecuencia a los denominados estrés y dolor inflamatorio postoperatorio, que pueden causar problemas considerables al paciente. Este estrés y dolor inflamatorio con frecuencia no está unido de manera suficiente en absoluto con la propia intervención, sino que se debe a fenómenos inflamatorios que son una consecuencia de la carga mecánica de partes no afectadas en la propia intervención, por ejemplo en caso de intervenciones en el abdomen, en particular en la zona estomacal/intestinal, sin embargo también en caso de intervenciones en hígado y riñones así como en caso de estudios endoscópicos. Una carga mecánica de este tipo resulta por ejemplo para el abdomen de la necesidad de desplazar los bucles intestinales durante la intervención, de ensanchar el abdomen o, en particular en caso de exámenes, de solicitar el propio intestino o el abdomen con presión. Los fenómenos inflamatorios que resultan de esto y el estrés y dolor inflamatorio asociado a ello duran en ocasiones también aún mucho tiempo tras la intervención. Esto se aplica de manera correspondiente para intervenciones en otras regiones corporales, por ejemplo también para extracciones dentales, operaciones de mandíbula u operaciones en relación con fracturas.

Las ectoínas en el sentido de la invención son ácidos (4S)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílicos y sus derivados.

Los ácidos tetrahidropirimidincarboxílicos pueden presentar en la posición 2 un grupo de hidrocarburo con hasta ocho átomos de carbono, por ejemplo un grupo alquilo o un grupo metilo. La tetrahidropirimidina puede estar sustituida además en la posición 5 con un grupo hidroxilo, en particular con un grupo (5S)-hidroxilo. El grupo hidroxilo puede estar eterificado o esterificado de manera farmacéuticamente compatible.

- 5 Las ectoínas preferentes son la propia ectoína, ácido (4S)-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico, e hidroxietoína ácido (4S, 5S)-5-hidroxilo-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico.

De acuerdo con la invención pueden usarse de manera conjunta varias ectoínas. Como derivados se tienen en cuenta aquéllos que presentan esencialmente las mismas o mejores acciones que la correspondiente sustancia base.

- 10 Las tetrahidropirimidinas de acuerdo con la invención pueden combinarse lógicamente con adyuvantes y coadyuvantes habituales. Los agentes que se usan pueden estar previstos para la administración oral o parenteral, por ejemplo como comprimido, cápsula o como solución. Puede administrarse en dosis de 1 a 250 mg por kg de peso corporal y día, preferentemente de 5 a 150 mg, y en particular de 10 a 100 mg, en una o varias dosis diarias.

- 15 Además de la administración oral o parenteral puede realizarse también una administración tópica, por ejemplo en forma de un lavado de la zona intestinal que va a tratarse o del abdomen con una solución farmacéuticamente compatible, por ejemplo de una solución fisiológica que contiene la tetrahidropirimidina. Debido a la compatibilidad con el organismo extraordinariamente buena de las tetrahidropirimidinas, que son completamente solubles en agua, pueden contener tales soluciones de lavado hasta el 25 % de la tetrahidropirimidina. Por regla general se encuentra el contenido sin embargo en el 0,5 % al 5 %.

- 20 Las tetrahidropirimidinas de acuerdo con la invención son adecuadas en particular también para la administración y el uso junto con la solución Polysol de la empresa Doorzand Medical Innovations, que se usa para el lavado y la conservación también de trasplantes. A la solución Polysol puede añadirse del 0,01 % al 10 % en peso de tetrahidropirimidina, en particular por ejemplo del 0,1 % al 1 %.

- 25 Las tetrahidropirimidinas pueden usarse a nivel general, en caso de intervenciones en prácticamente todas las zonas corporales y en caso de prácticamente todas las formas de operación. Esto se aplica hasta extracciones dentales, operaciones de mandíbula e implantes, también de dientes, articulaciones artificiales, hasta operaciones oculares. De acuerdo con la invención están excluidos los trasplantes.

- 30 Para el estudio más detallado se indujo en un modelo animal en ratas una inflamación intestinal mediante administración de 10 mg/kg de ácido trinitrobencenosulfónico en un 50 % de etanol con ligera anestesia con éter. Se desarrollaron lesiones que se sometieron a estudio cuatro días más tarde macroscópicamente. Se administró ectoína por vía oral en distintas dosis (30 a 300 mg/kg) durante una semana antes de la administración de TNBS y cuatro días a continuación. La ectoína pudo reducir la dimensión de las lesiones, pudiéndose observar con una dosis de 100 mg/kg una acción máxima.

- 35 Observado bioquímicamente, la ectoína impidió modificaciones en la actividad mieloperoxidasa y redujo el nivel de glutatión en el intestino grueso. La ectoína protegió además de frente a las modificaciones en el nivel de distintos mediadores, con inclusión de IKAM-1, DNF α , IL-1 β , IL-10, LTB4 y PGE2 tanto en la sangre como también en el tejido de intestino grueso. La acción era comparable con aquélla de sulfasalazina con 300 mg/kg, que se usó como principio activo de referencia. La acción de protección de ectoína pudo comprobarse por medio del estudio histopatológico del intestino grueso.

- 40 Ejemplo (no objeto de la invención)

- 45 Se extrajeron de ratas en condiciones estándar secciones de intestino delgado y se lavaron inmediatamente con solución de cloruro de sodio fría, a continuación con solución Polysol (empresa Doorzand Medical Innovations, Amsterdam/NL). Las secciones de intestino delgado extraídas se conservaron de manera isquémica durante 18 horas en 50 ml de solución nutriente a 4 °C, añadiéndose ectoína (5 mg/kg) a la solución Polysol en la mitad de los casos.

Tras el almacenamiento a 4 °C se reperfundieron las secciones de intestino delgado *in vitro* a 37 °C con medio KHB modificado (5 % de dextrano 78, 0,95 % de KHB, CaCl₂ 0,37 g/l, glucosa 2 g/l, dexametasona 0,6 g/l, atropina 70 mg/l y 0,21 % de bicarbonato de sodio). Para el suministro de oxígeno se usó una mezcla del 95 % de O₂ y el 5 % de CO₂. La presión parcial de oxígeno se mantuvo de manera continua por encima de 500 mmHg.

- 50 Al final de la reperfusión se congelaron todas las muestras de tejido a -80 °C en nitrógeno líquido y se sometieron a estudio para determinar su estado, la liberación de lactatodeshidrogenasa (LDH) y la liberación de nitrito como medida de NO.

- 55 Para la liberación de LDH como medida de la calidad del tejido se midieron para las muestras conservadas en Polysol valores de 47,4 +/-12,21 u/l y 54,5 +/-8,57 u/l tras 15 y 30 min. Para Polysol modificado con ectoína resultaron 8,8 +/- 3,42 u/l tras 15 min y 25,4 +/- 8,2 u/l tras 30 min. El uso de ectoína reduce por consiguiente la

dimensión del daño del tejido, lo que debía repercutir positivamente en el proceso de cicatrización tras operaciones y trasplantes.

La formación de NO_x^- se considera generalmente como indicador del estrés (oxidativo), bajo el que se encuentra una muestra de tejido.

- 5 En el grupo control tratado con Polysol resulta una formación de NO_x^- de $0,78 \pm 0,063$ mmol/l, mientras que en los grupos control impurificados con ectoína ascendía el valor medido a $0,325 \pm 1,05$ mmol/l. La división de NO_x^- representa una división de la formación de NO y con ello una reducción considerable del estrés oxidativo.

Los estudios microscópicos muestran en las muestras de tejido tratadas con ectoína una clara mejora del estado de las microvellosidades en comparación con las muestras tratadas solo con Polysol.

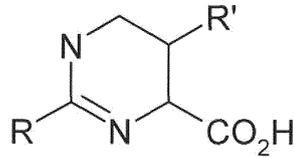
- 10 La figura 1 muestra los valores de la liberación de lactatodeshidrogenasa (LDH) con Polysol únicamente (P) y con adición de ectoína (E) en u/l.

La figura 2 muestra la liberación de NO_x^- en mmol/l para muestras tratadas con Polysol (P) y con ectoína (E).

- 15 La figura 3 muestra registros de microscopía electrónica de muestras de tejido tras reperusión de 30 minutos con oxígeno en Polysol (P) y con ectoína (E). AM muestra la membrana celular apical, MV las microvellosidades que están en estado claramente mejor en muestras tratadas con ectoína.

REIVINDICACIONES

1. Tetrahidropirimidinas de fórmula



- 5 en la que R es un átomo de hidrógeno o un resto de hidrocarburo con hasta ocho átomos de carbono, R' es hidrógeno, OH o OR" y R" es R o COR, en donde R tiene el significado indicado anteriormente, para su uso en un procedimiento para la prevención o el tratamiento del estrés y/o del dolor inflamatorios postoperatorios producidos mediante cargas mecánicas durante intervenciones quirúrgicas, excluyéndose el estrés y/o el dolor causados por trasplante.
- 10 2. Tetrahidropirimidina para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento del estrés y/o del dolor inflamatorios, que se producen mediante intervenciones en el abdomen, en el hígado o en los riñones.
3. Tetrahidropirimidina para su uso según la reivindicación 2 para el tratamiento de dolores causados por inflamación en la zona estomacal/intestinal.
4. Tetrahidropirimidina para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento del estrés y/o del dolor causados por inflamación tras aplicación endoscópica, endoscopias en la zona de articulación o intervenciones laparoscópicas.
- 15 5. Tetrahidropirimidina para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento del estrés y/o del dolor causados por inflamación debido a extracciones dentales, operaciones de mandíbula, operaciones en relación con fracturas, implantes u operaciones oculares.
6. Tetrahidropirimidina para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** R es metilo.
7. Tetrahidropirimidina para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** R' es hidroxilo.
- 20 8. Tetrahidropirimidina para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** la tetrahidropirimidina es ectoína o hidroxiectoína.
9. Agente que contiene una tetrahidropirimidina para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad de 10 a 10.000, preferentemente de 20 a 1.000 y de manera especialmente preferente de 50 a 500 mg.
- 25 10. Solución para la aplicación tópica, que contiene una tetrahidropirimidina para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 9 en una forma fisiológicamente compatible en una cantidad del 0,1 % al 25 % en peso, preferentemente del 0,5 % al 5 % en peso.

Fig. 1

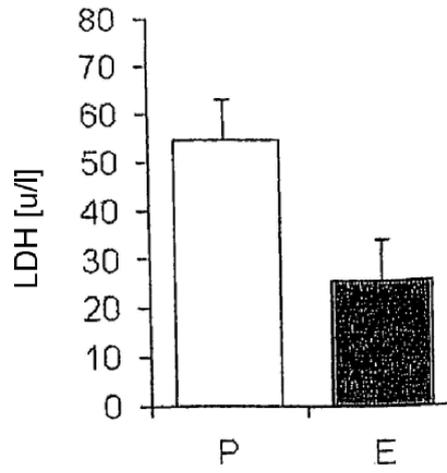


Fig. 2

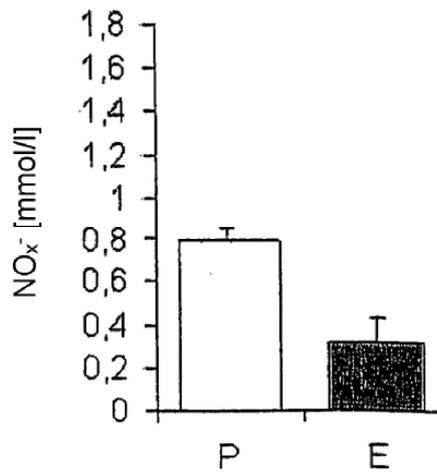


Fig. 3

