

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 229**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/EP2014/065417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014634**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14747861 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3027183**

54 Título: **Agonistas selectivos del receptor AT2 para su uso en el tratamiento de la caquexia**

30 Prioridad:

29.07.2013 EP 13178319

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

15.03.2019

73 Titular/es:

ANKER, STEFAN (50.0%)

Oberseestr. 91

13053 Berlin, DE y

COATS, ANDREW (50.0%)

72 Inventor/es:

SPRINGER, JOCHEN;

ANKER, STEFAN y

COATS, ANDREW J.S.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 704 229 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

Agonistas selectivos del receptor AT2 para su uso en el tratamiento de la caquexia

5 La caquexia es una complicación grave de múltiples afecciones distintas y un campo de necesidad médica no satisfecha. El tratamiento o la prevención satisfactorios de la caquexia pueden conducir a una calidad de vida mejorada y a una esperanza de vida prolongada en los pacientes afectados.

10 Ya se ha descrito que el sistema renina-angiotensina (SRA) está implicado en el desarrollo de la caquexia, véase, por ejemplo, el documento WO 99/20260.

15 El octapéptido angiotensina II es el principal componente biológicamente activo del sistema renina-angiotensina (SRA) en el ser humano. La angiotensina II media sus acciones a través de dos receptores principales - los receptores AT1 y AT2. La angiotensina II se une con igual afinidad a ambos receptores, pero debido a la expresión predominante del receptor AT1, la angiotensina II suscita predominantemente respuestas mediadas por AT1. El receptor AT1 está estrechamente asociado con la regulación de la presión arterial, del equilibrio de líquidos y electrolitos, así como de la sed. El receptor AT2 tiene una expresión más baja en los tejidos adultos que el receptor AT1 y puede estar regulado al alza en condiciones patológicas tal como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el infarto de miocardio, las lesiones cerebrales, el daño vascular y la cicatrización. Recientemente, se ha descrito que el receptor AT2 actúa de forma antiproliferativa, antiinflamatoria, antifibrótica y antiapoptótica. Estas características están en contraste con lo que habitualmente se asocia con la activación del SRA, tal como la hipertensión, la inflamación, la fibrosis y el daño orgánico específico, todos los cuales están mediados por el receptor AT1. Las propiedades protectoras de tejidos de la activación del receptor AT2 se han informado en la apoplejía, el infarto de miocardio y la aterosclerosis. Se ha informado una inhibición de la señalización de NFκB después de la estimulación del receptor AT2 que implica la producción de ácido epxoieicosatrienoico (que da como resultado una reducción de la IL-6 proinflamatoria).

30 Se ha informado que la caquexia se asocia con niveles elevados de angiotensina II y/o una actividad aumentada del SRA. Los enfoques actuales que se dirigen a la angiotensina II y el SRA se han concentrado en la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y en el uso de antagonistas del receptor AT1, véanse los documentos WO 99/20260, US 2009/0117197 A1 y WO 00/21509. De hecho, el uso de los inhibidores de la ECA enalapril e imidapril ya ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la caquexia relacionada con la insuficiencia cardíaca crónica.

35 Las realizaciones ejemplares de compuestos de la técnica anterior para el tratamiento de la caquexia se divulgan en:

D1 WO 99/20260 A2 (EUROGENE LIMITED [GB]; MONTGOMERY HUGH EDWARD [GB]; MARTIN JOHN FRANCI) 29 de abril de 1999 (29-04-1999)

40 D2 WO 00/21509 A2 (IMP COLLEGE INNOVATIONS LTD [GB]; ANKER STEFAN D [GB]; COATS ANDREW J) 20 de abril de 2000 (20-04-2000)

45 D3 WO 2007/083119 A2 (IMP INNOVATIONS LTD [GB]; ANKER STEPHAN [DE]; HAEHLING STEPHEN VON [AL] 26 de julio de 2007 (26-07-2007)

D4 YAO-HUA SONG *ET AL*: "Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 115, n.º 2, 13 de enero de 2005 (13-01-2005), páginas 451-458, la XP055070991, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI200522324

50 D5 SPINGER *ET AL*: "The Xanthine Oxidase Inhibitors Oxypurinol and Allopurinol Reduce Wasting and Improve Cardiac Function in Experimental Cancer Cachexia", JOURNAL OF CARDIAL FAILURE, CHURCHILL LIVINGSTONE, NAPERVILLE, IL, EE.UU., vol. 15, n.º 6, 1 de agosto de 2009 (01-08-2009), página S22, la XP026390505, ISSN: 1071-9164 [consultado el 30-07-2009]

55 Las realizaciones ejemplares de inhibidores de citocinas proinflamatorias de la técnica anterior para su uso en el tratamiento de la caquexia se divulgan en:

60 D6 K. KURODA *ET AL*: "Prevention of Cancer Cachexia by a Novel Nuclear Factor B Inhibitor in Prostate Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 11, n.º 15, 1 de agosto de 2005 (01-08-2005), páginas 5590-5594, la XP055080283, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2561

D7 JAD R. MAAMARY *ET AL*: "574. Models of Cancer Cachexia: Treatment with Inhibition of NF-κB", MOLECULAR THERAPY, vol. 13, 1 de mayo de 2006 (01-05-2006), páginas S221-S221, la XP055080284, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/j.ymthe.2006.08.647

65

D8 MIREIA OLIVAN *ET AL*: "Theophylline is able to partially revert cachexia in tumorbearing rats", *NUTRITION & METABOLISM, BIOMED CENTRAL. LONDRES, GB*, vol. 9, n.º 1, 21 de agosto de 2012 (21-08-2012), página 76, la XP021122176, ISSN: 1743-7075, DOI: 10.1186/1743-7075-9-76

5 D9 KUNG THOMAS *ET AL*: "Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference", *EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDRES, GB*, vol. 19, n.º 4, 1 de abril de 2010 (01-04-2010), páginas 579-585, la XP008123842, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543781003724690

10 D10 JOSEP M ARGILÉS *ET AL*: "Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome", *CANCER MANAGEMENT AND RESEARCH*, vol. 2, n.º 1, 22 de enero de 2010 (22-01-2010), páginas 27-38, la XP055069782, ISSN: 1179-1322

Las realizaciones ejemplares de agonistas del receptor AT2 conocidos se divulgan en:

15 D11 F. ROMPE *ET AL*: "Direct Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation Acts Anti-Inflammatory Through Epoxyeicosatrienoic Acid and Inhibition of Nuclear Factor B", *HYPERTENSION*, vol. 55, n.º 4, 1 de abril de 2010 (01-04-2010), páginas 924-931, la XP055080304, ISSN: la 0194-911X, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147843

20 D12 U MUSCHA STECKELINGS *ET AL*: "Non-peptide AT2-receptor agonists", *CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY*, vol. 11, n.º 2, 1 de abril de 2011 (01-04-2011), páginas 187-192, la XP055080308, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/j.coph.2010.11.002

25 D13 E. KASCHINA *ET AL*: "Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation: A Novel Option of Therapeutic Interference With the Renin-Angiotensin System in Myocardial Infarction?", *CIRCULATION*, vol. 118, n.º 24, 9 de diciembre de 2008 (09-12-2008), páginas 2523-2532, la XP055080309, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784868

30 D14 KOUSEI OHSHIMA *ET AL*: "Direct Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation Ameliorates Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mice with PPAR[gamma] Activation", *PLOS ONE*, vol. 7, n.º 11, 14 de noviembre de 2012 (14-11-2012), página e48387, la XP055080311, ISSN: 1932-6203, DOI: 0.1371/journal.pone.0048387

35 D15 L. C. MATAVELLI *ET AL*: "Angiotensin AT2 Receptor Stimulation Inhibits Early Renal Inflammation in Renovascular Hypertension", *HYPERTENSION*, vol. 57, n.º 2, 1 de febrero de 2011 (01-02-2011), páginas 308-313, la XP055080312, ISSN: la 0194-911X, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.11.164202

D16 WO 02/096883 A1 (VICORE PHARMA AB [SE]; MCNEENEY STEPHEN PHILLIP [GB]; HALLBERG ANDERS) 5 de diciembre de 2002 (05-12-2002)

40 D17 US 2012/035232 A1 (STECKELINGS ULRIKE [DE] ET AL) 9 de febrero de 2012 (09-02-2012)

D18 WO 2006/109048 A1 (VICORE PHARMA AB [SE]; ALTERMAN MATHIAS [SE]; HALLBERG ANDERS [SE]; WU) 19 de octubre de 2006 (19-10-2006)

45 D19 XIONGYU WU *ET AL*: "Selective Angiotensin II AT2 Receptor Agonists: Arylbenzylimidazole Structure-Activity Relationships", *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY*, vol. 49, n.º 24, 9 de noviembre de 2006 (09-11-2006), páginas 7160-7168, la XP008126707, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0606185

50 Sin embargo, las estrategias actuales para el tratamiento de la caquexia todavía son deficientes, de eficacia limitada y están asociadas con efectos secundarios potencialmente limitantes del tratamiento. Por lo tanto, hay una necesidad de opciones adicionales para el tratamiento eficaz de la caquexia.

De acuerdo con la invención, se proporcionan agonistas del receptor AT2 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la caquexia como se define en las reivindicaciones.

55 A pesar de los conocimientos actuales que enseñan el uso de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas del receptor AT1, se ha descubierto sorprendentemente que la administración de agonistas selectivos del receptor AT2 es eficaz en el tratamiento de la caquexia. Se ha descubierto que los agonistas selectivos del receptor AT2 mejoran una o más características de la caquexia, incluyendo una reducción de la atrofia muscular, la preservación de la masa de grasa y mejoras de la calidad de vida.

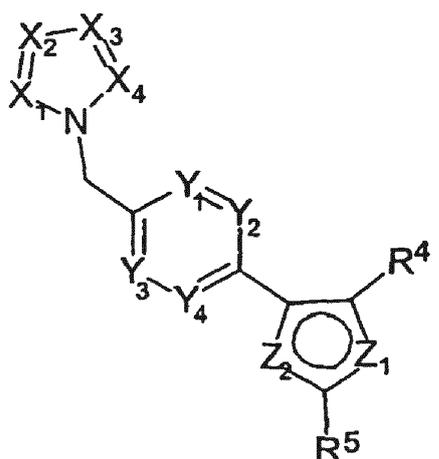
65 La caquexia, también llamada síndrome consuntivo, es una afección grave que se asocia frecuentemente con un mal pronóstico. La caquexia se puede caracterizar por pérdida de peso, atrofia muscular, cansancio, debilidad y/o anorexia significativa en alguien que no está intentando perder peso de forma activa. En términos formales, la caquexia está definida por ID D002100 del MeSH (2009) y presenta los síntomas de pérdida de masa corporal que no puede revertirse nutricionalmente. Incluso si el paciente afectado consume más calorías se perderá masa

corporal. En la mayoría de los casos, la caquexia es secundaria a otra patología primaria en el paciente. La caquexia puede estar asociada con el cáncer, SIDA, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, infección crónica, diabetes, cardiopatía, tal como insuficiencia cardíaca crónica o congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, intoxicación por metales pesados, por ejemplo, tal como intoxicación por mercurio, artritis, enfermedades de las neuronas motoras, quemaduras y síndromes de deficiencia hormonal. De particular interés es la caquexia asociada con el cáncer, en ocasiones conocida como caquexia por cáncer. Preferentemente, el término caquexia, como se usa en el presente documento, excluye la caquexia asociada con el síndrome/enfermedad inflamatoria intestinal.

La presente invención se dirige al uso de agonistas de AT₂ para tratar la caquexia como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a invertir, aliviar o inhibir la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, o a la mejora de uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección, al que se aplica el término. Como se usa en el presente documento, "tratar" también puede referirse a disminuir la probabilidad o incidencia de la aparición de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero en comparación con una población de control no tratada, o en comparación con el mismo mamífero antes del tratamiento. Por ejemplo, como se usan en el presente documento, "tratar" puede referirse a prevenir una enfermedad, trastorno o afección, y puede incluir retrasar o prevenir el inicio de una enfermedad, trastorno o afección, o retrasar o prevenir los síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Como se usa en el presente documento, "tratar" también puede referirse a reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección, o los síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno o afección antes de que un mamífero padezca la enfermedad, trastorno o afección. Dicha prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección antes de su padecimiento se refiere a la administración de la composición de la presente invención, como se describe en el presente documento, a un sujeto que en el momento de la administración no padece de la enfermedad, trastorno o afección. Como se usa en el presente documento, "tratar" también puede referirse a prevenir la recaída de una enfermedad, trastorno o afección, o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno o afección. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente", como se usan en el presente documento, se refieren al acto de tratar, como ha definido "tratar" anteriormente.

La presente invención se dirige al uso de agonistas del receptor AT₂ en el tratamiento de la caquexia como se define en las reivindicaciones. Los agonistas selectivos del receptor AT₂ se unen selectivamente y presentan actividad agonista en el receptor AT₂. Se denomina a un agonista del receptor AT₂ como selectivo para el receptor AT₂ si la relación de afinidad para ese agonista de AT₂ pertinente (AT₂:AT₁) es al menos 5:1, preferentemente al menos 10:1 y más preferentemente al menos 20:1. El experto en la materia conoce bien los compuestos que representan agonistas selectivos del receptor AT₂, en el sentido de la presente invención, y cómo producirlos; tales compuestos son bien conocidos en la técnica.

El agonista selectivo del receptor AT₂ desvelado en el presente documento es preferentemente un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la fórmula I:



en donde
 uno de X₁ y X₂ representa -N- y el otro representa -C(R¹)-;
 X₃ representa -N- o -C(R²)-;
 X₄ representa -N- o -C(R³)-;
 R¹, R² y R³ independientemente representan H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o halo; a condición de que, cuando representa -C(R¹)-, X₃ representa -C(R²)- y X₄ representa -C(R³)-, entonces R¹ representa H;
 Y₂, Y₃ e Y₄ independientemente representan -CH- o -CF-;
 Z₁ representa -CH-, -O-, -S-, -N- o -CH=CH-;

Z₂ representa -CH-, -O-, -S- o -N-;

a condición de que:

- 5 (a) Z₁ y Z₂ no sean iguales;
 (b) cuando Z₁ representa -CH=CH-, entonces Z₂ solo puede representar -CH- o N-; y
 (c) aparte del caso específico en que Z₁ represente -CH=CH-, y Z₂ representa -CH-, cuando uno de Z₁ o Z₂ representa -CH-, entonces el otro representa -O- o -S-;

10 R⁴ representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁶, -S(O)₂N(H)S(O)₂R⁶, -C(O)N(H)S(O)₂R⁶, o, cuando Z₁ representa -CH=CH-, R⁴ puede representar -(H)S(O)₂N(H)C(O)R⁷ o -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁷;

R⁵ representa alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo C₁₋₆ o di-alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, alquilamino o di-alquilamino C₁₋₆; y R⁷ representa alquilo C₁₋₆,

en donde

- 15 los grupos alquilo, y las partes alquilo de los grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilamino y alquilaminoalquilo, como se define en el presente documento, pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de tres) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada, y /o cíclicos; o cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos también pueden ser parcialmente cíclicos/acíclicos; o los grupos alquilo, y partes alquilo de grupos alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi,
 20 alquilamino y alquilaminoalquilo, también pueden estar saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, estar insaturados; o tales grupos también pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halo, y especialmente de flúor.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío o por liofilización). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo,
 30 utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

- Para disipar cualquier duda, los grupos alcoxi y alcoxialcoxi están unidos al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno en ese grupo, los grupos alquilamino se unen al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno de la parte amino de ese grupo y los grupos alquilaminoalquilo y alcoxialquilo se unen al resto de la molécula a través
 35 de la parte alquilo de ese grupo.

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

- 40 Los sistemas de anillo preferentes que comprenden los sustituyentes Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ incluyen grupos fenilo. Para disipar cualquier duda, Los sistemas de anillo en los compuestos de fórmula I que comprenden los grupos Z₁ y Z₂, son de naturaleza aromática. En algunos casos, por ejemplo, en los casos donde uno o más de Z₁ y Z₂ representan -CH- o -N-, el experto apreciará que un átomo de H adicional puede estar necesariamente unido a ese grupo de CH o N átomo, para garantizar que las reglas de la valencia se cumplen. Los sistemas de anillo preferentes que comprenden Z₁ y Z₂ incluyen grupos oxazol, grupos tiazol, grupos fenilo, grupos piridinilo, grupos tiofenilo y grupos furanilo.
 45

A este respecto, los compuestos de fórmula I pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

- 50 Los compuestos de fórmula I también contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden presentar isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo.

- Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar por separación de los compuestos de una
 55 mezcla racémica u otra, usando métodos convencionales, por ejemplo, por técnicas de cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no provoquen racemización o epimerización, o por derivatización, por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros están incluidos en el alcance de la invención.
 60

Los compuestos de fórmula I preferentes incluyen aquellos en que:

- 65 (i) cuando X₁ representa -C(R¹)-, entonces:

(a) X₃ representa -C(R²)- y X₄ representa -N-;

- (b) X_3 y X_4 representan ambos N; o
 (c) X_3 representa $-C(R^2)-$ y X_4 representa $-C(R^3)-$; o

(ii) cuando X_1 representa $-N-$, entonces:

5

- (a) X_3 representa $-N-$; o
 (b) X_3 representa $-C(R^2)-$ y X_4 representa $-C(R^3)-$.

En el caso (i) (a) anterior, se prefiere adicionalmente que R^1 represente hidrógeno.

10

En el caso (ii) (a) anterior, cuando X_4 representa $-C(R^3)-$, se prefiere adicionalmente que R^3 represente hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I preferentes incluyen aquellos en que:

- 15 R^1 representa alquilo, tal como etilo, $-CF_3$ o, especialmente, H;
 R^2 representa alquilo, tal como metilo, halo o, especialmente, H;
 R^3 representa alquilo, halo o, especialmente, H;
 Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 representan todos $-CH-$;
 Z_1 representa $-S-$ o $-CH=CH-$;
 20 Z_2 representa $-CH-$;
 R^4 representa $S(O)_2N(H)C(O)R^6$;
 R^5 representa n-butilo o, particularmente, iso-butilo;
 R^6 representa n-butoximetilo, iso-butoxi y, especialmente, n-butoxi.

- 25 Los sistemas de anillo preferentes que comprenden los sustituyentes X_1, X_2, X_3 y X_4 incluyen grupos pirazol, grupos imidazol, grupos 1,2,4-triazol y grupos tetrazol.

Los compuestos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen aquellos en que, cuando X_1, X_3 y X_4 representan todos $-CH-$, Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 representan todos $-CH-$, Z_1 representa $-CH=CH-$ o, particularmente, $-S-$, Z_2 representa $-CH-$ y representa n-butilo o, particularmente, iso-butilo, entonces R^4 representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$, en que R^6 representa $-O$ -iso-propilo (es decir, iso-propoxi), $-O$ -iso-butilo (es decir, iso-butoxi), $-CH_2-O$ -n-butilo (es decir, n-butoximetilo) o, particularmente, $-O$ -n-butilo (es decir, iso-butoxi).

30

Los compuestos de fórmula I que pueden mencionarse adicionalmente incluyen aquellos en que, cuando X_1, X_3 y X_4 representan todos $-CH-$, Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 representan todos $-CH-$, Z_1 representa $-CH=CH-$ o $-S-$, Z_2 representa $-CH-$ y R^5 representa n-butilo o iso-butilo, entonces R^4 no representa $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$, en que R^6 representa $-O$ -iso-propilo, $-O$ -iso-butilo, $-CH_2-O$ -n-butilo o $-O$ -n-butilo.

35

Los compuestos adicionales de fórmula I que pueden mencionarse incluyen aquellos en que:

- 40 R^4 no representa $-S(O)_2N(H)S(O)2R^6$;
 R^5 no representa di-alquilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-4} ;
 R^6 no representa alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-6} .

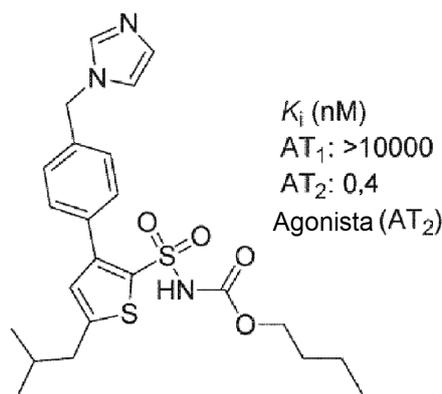
En una realización preferente particular, el compuesto de fórmula I es el compuesto,

45

en donde
 X_2 es $-N-$;
 X_1, X_3 y X_4 son $-CH-$;
 Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son $-CH-$;
 Z_1 es $-S-$;
 50 Z_2 es $-CH-$;
 R^4 es $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$;
 R^5 es iso-butilo; y R^6 es $-O$ -n-butilo.

Este compuesto preferente (también denominado compuesto 21) tiene la estructura:

55



El compuesto preferente 21 mencionado anteriormente es un agonista selectivo del receptor AT₂ y presenta una K_i de 0,4 nM para el receptor AT₂, mientras que la K_i para el receptor AT₁ es > 10.000 nM.

5

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse en conformidad con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en el documento EP 1 395 566 B1.

10

De acuerdo con la presente invención, el agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones se administra preferentemente a una dosis eficaz. Una "dosis eficaz" es la dosis de un agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones, que al administrarse a un paciente produce un efecto terapéutico medible con respecto a la enfermedad de interés. En la presente invención, una dosis eficaz es la dosis del agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones, que al administrarse a un paciente produce un efecto terapéutico con respecto a al menos un síntoma relacionado con la caquexia en un paciente o pacientes que padecen caquexia. Preferentemente, el agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones se administra a una dosis de no más de 10 mg/kg de peso corporal por tratamiento o administración. En particular, el agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones se administra a una dosis de 0,1 µg/kg a 5000 µg/kg de peso corporal por tratamiento o administración, preferentemente de 1 µg/kg a 2000 µg/kg de peso corporal por tratamiento o administración. Para prevenir que se produzcan efectos secundarios agudos, se recomienda que el agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones se administre a una dosis diaria máxima acumulada de no más de 10 mg/kg de peso corporal.

20

En cualquier caso, el médico o el experto podrán determinar la dosis real que será adecuada para un paciente individual, la que es probable que varíe con la edad, el peso, el sexo, y con las enfermedades simultáneas, tal como disfunción renal o hepática, y la respuesta del paciente particular a tratar. Las dosificaciones mencionadas anteriormente son ejemplares del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales donde sean apropiados intervalos de dosificación dosificaciones mayores o menores, y estos están dentro del alcance de la invención.

25

El agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones se administrará habitualmente por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial o por cualquier otra vía parenteral, o a través de inhalación en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

30

Cuando se usa en terapia humana, el agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones y sus sales farmacéuticamente aceptables se administrarán en general como una formulación, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida del modo particular de administración.

35

El agonista del receptor AT₂ como se define en las reivindicaciones puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tubo digestivo, o se puede emplear administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra a la circulación sanguínea directamente desde la boca.

40

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen: formulaciones sólidas tales como comprimidos; cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo cargadas con líquido); y masticables; multi- y nano-partículas; geles; soluciones sólidas; liposomas; películas, óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un transportador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

50

- Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida por alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.
- Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.
- Opcionalmente, los comprimidos también pueden comprender agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.
- Generalmente, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Generalmente, los lubricantes comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.
- Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.
- Los comprimidos ejemplares contienen fármaco hasta aproximadamente el 80 %, aglutinante de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, diluyente de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso, desintegrante de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso y lubricante de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso.
- El agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones también puede administrarse directamente en la circulación sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.
- Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril, sin pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.
- El agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones también puede administrarse por vía tópica en la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.
- El agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinamia para producir una nebulización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. El recipiente, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión del agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones, que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o prolongación de la liberación del activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como el trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

El uso de agonistas del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones en el tratamiento de la caquexia puede tener la ventaja de que tales compuestos pueden ser más eficaces que, menos tóxicos que, de acción más prolongada que, más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbibles que, tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles con respecto a, los compuestos conocidos en la técnica anterior para el tratamiento de la caquexia.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso de un agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones, para el tratamiento de la caquexia en combinación con al menos un agente farmacéutico activo adicional. Dicha combinación proporciona la administración del agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones y al menos un agente farmacéutico activo adicional, y, por lo tanto, pueden presentarse como formulaciones separadas, en donde al menos una formulación comprende el agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones, y al menos otra formulación comprende dicho al menos un agente farmacéutico activo adicional. Alternativamente, el agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones y el al menos un agente farmacéutico activo adicional pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentada como una formulación única que comprende ambos compuestos).

Preferentemente, el al menos un agente farmacéutico activo adicional para la combinación con el agonista del receptor AT2 como se define en las reivindicaciones es un compuesto que es adecuado para el tratamiento de la caquexia o la enfermedad asociada con dicha caquexia.

Preferentemente, el agonista del receptor sAT2 como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la caquexia, se administra en combinación con al menos un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El experto en la materia conoce bien los inhibidores de la ECA adecuados. Se hace referencia particularmente a los inhibidores de la ECA divulgados en el documento WO 99/20260. Preferentemente, el inhibidor de la ECA es uno de captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, cilazapril, espirapril, temocapril, alacepril, ceronapril, delepril, moveltipril y/o combinaciones de los mismos. Un inhibidor de la ECA particularmente preferente es el imidapril.

Como alternativa o además, el al menos un agente farmacéutico activo adicional es un antagonista selectivo del receptor AT1. El experto en la materia conoce bien los antagonistas del receptor AT1 adecuados. Se hace referencia particularmente a un antagonista del receptor AT1 divulgado en el documento WO 99/20260. Preferentemente, el antagonista del receptor AT1 es uno de azilsartán, candesartán, eprosartán, fimasartán, irbesartán, losartán, milfasartán, olmesartán, pomisartán, prazosartán, ripiasartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y/o combinaciones de los mismos. Un antagonista selectivo del receptor AT1 particularmente preferente es olmesartán.

FIGURAS:

Figura 1: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier. La dosis baja del Compuesto 21 redujo significativamente la mortalidad en comparación con el placebo.

Figura 2: cambio en el peso corporal durante el experimento. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d redujo significativamente la pérdida de peso corporal. **: p<0,01 frente a placebo.

Figura 3: ingesta de alimentos en el día 11 después de la inoculación del tumor. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente la ingesta de alimentos. *: p<0,05 frente a placebo. Puede observarse una mayor ingesta de alimentos como un marcador de calidad de vida mejorada

Figura 4: actividad locomotora mejorada en el día 11 después de la inoculación del tumor. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente la actividad. *: p<0,05 frente a placebo. Puede observarse una actividad mejorada como un marcador de calidad de vida mejorada

Figura 5: peso cardíaco al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso cardíaco. *: p<0,05 frente a placebo. La protección del peso cardíaco indica una función cardíaca mejorada en comparación con el placebo

Figura 6: peso del gastrocnemio de tipo de fibras mixtas al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso del gastrocnemio. **: p<0,01 frente a placebo.

Figura 7: peso del ELD de tipo de fibras rápidas al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso del ELD. Curiosamente, una alta dosis también mejoró el peso del ELD. **: p<0,01, ***: p<0,001 frente a placebo.

Figura 8: peso del sóleo de tipo de fibras lentas al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso del sóleo. Curiosamente, una alta dosis también mejoró el peso del sóleo. *: p<0,05, ***: p<0,01 frente a placebo.

Figura 9: peso de la grasa epididimaria del tejido adiposo blanco (TAB) al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso del TAB. ***: $p < 0,001$ frente a placebo.

Figura 10: peso del tejido adiposo pardo (TAP) al final del estudio. El compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d aumentó significativamente el peso del TAP. *: $p < 0,05$ frente a placebo.

Figura 11: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier. La alta dosis del Compuesto 21 se puede combinar con un bloqueante de AT1 para mejorar la supervivencia

Figura 12: El tratamiento combinado reduce la pérdida de peso corporal. **: $p < 0,01$.

Figura 13: el peso cardíaco fue similar en ambos grupos.

Figura 14: El peso del músculo gastrocnemio de tipo de fibras mixtas fue mayor en el grupo tratado. *: $p < 0,05$

Figura 15: El peso del músculo sóleo de tipo de fibras lentas se mantuvo sin cambios entre los grupos.

Figura 16: El peso del músculo gastrocnemio de tipo de fibras mixtas fue mayor en el grupo tratado. *: $p < 0,05$

Figura 17: El peso del tejido adiposo blanco fue mayor (en este caso, la grasa epididimaria) en el grupo tratado. *: $p < 0,05$

Figura 18: El tratamiento no tuvo efecto sobre el peso del tejido adiposo marrón (TAP).

Ejemplos:

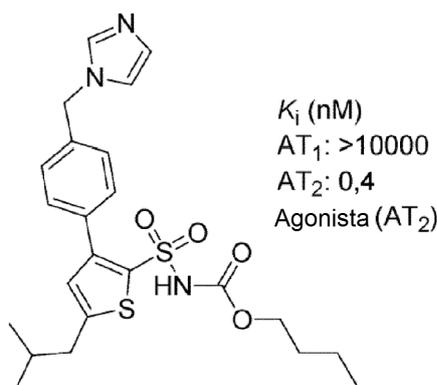
Ejemplo 1

Un experto en la materia esperaría efectos beneficiosos globales de la inhibición de la ECA en el contexto de la terapia de caquexia, basándose en los resultados en la insuficiencia cardíaca crónica y los datos del imidapril en ser humano.

En el laboratorio de los inventores, utilizando el modelo de rata de caquexia por cáncer hepatoma Yoshida AH-130, también se observó una reducción dependiente de la dosis de la pérdida de peso corporal por imidapril. Sin embargo, los animales mostraron, sorprendentemente, un peor cociente de riesgos instantáneos y supervivencia en comparación con los animales portadores de tumor no tratados. Además, el imidapril no mejoró la calidad de vida (actividad e ingesta de alimentos). Esto indica que la angiotensina II puede ser, de hecho, importante para el proceso consuntivo, como se ve en la estimulación directa de los miotubos. El uso de un inhibidor de la ECA bloquea toda la activación de los receptores AT1 y AT2, inhibiendo, por lo tanto, los efectos beneficiosos de la activación mediada por angiotensina II del receptor AT2.

Sería preferible utilizar un agonista del receptor AT2, que puede mediar en la supervivencia celular y tiene propiedades antiinflamatorias. Una característica importante de la caquexia es un estado inflamatorio crónico, en el que las citocinas como la IL-1, la IL-6, el TNF-alfa e el interferón gamma contribuyen a la inducción del catabolismo y la apoptosis en el músculo esquelético. Esta inducción de citocinas está regulada por la señalización de NFkB que se inhibe por la activación de las rutas corriente abajo del receptor AT2.

Por tanto, la presente invención se refiere al uso de agonistas de AT2 para prevenir y/o tratar la caquexia (con la excepción del síndrome inflamatorio intestinal) y más específicamente la caquexia por cáncer. Este compuesto podría ser cualquiera de los compuestos mencionados en la patente US 2009/0326026, propiedad de Vicore Pharma AB. La sustancia preferida es el Compuesto 21, representado a continuación:



Cualquier agonista selectivo de AT2, siendo la sustancia preferente el Compuesto 21, mejorará los síntomas de caquexia al reducir la atrofia muscular, preservando la masa de grasa y mejorando la calidad de vida. Estos efectos beneficiosos conducirán en última instancia a un mejor resultado en la caquexia.

5 **Ejemplo 2**

Plan de estudio:

10 Las células (10^8) del hepatoma ascítico Yoshida AH-130 se inocularon en ratas Wistar macho de aprox. 200 g. Como alternativa, los animales recibieron solo inyección de solución salina (tratamiento simulado). Los animales se alojados en grupos de tres. El día después de la inoculación, los animales se distribuyeron al azar en diversos grupos como, se describe en los métodos. Después, las ratas recibieron tratamiento con placebo (n=44) o con el compuesto 21 (0,2 o 1,0 mg/kg/d, n=15 o 10, respectivamente) durante un período máximo de 16 días. Los criterios principales de evaluación del estudio incluyeron la supervivencia y la calidad de vida. Los secundarios criterios de evaluación incluyeron el peso corporal y la composición corporal, así como el peso de los órganos, los cuales se evaluaron al final del estudio (o después de la muerte).

Resultados

20 el compuesto 21 a 0,2 mg/kg/día mejoró significativamente la supervivencia en el modelo de caquexia por cáncer hepatoma Yoshida (compuesto 21 0,2 mg frente a placebo: CRI: 0,45, 95 % de IC: 0,22-0,92, p=0,0275), mientras que una dosis mayor de compuesto 21 no fue eficaz (figura 1). Esto se debe claramente a una sobredosis del compuesto, lo que produce efectos tóxicos. Las ratas no mostraron diferencias en el peso corporal inicial. La pérdida de peso corporal se atenuó con el compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d en comparación con los animales portadores de tumor no tratados (figura 2). La ingesta de alimentos y la actividad espontánea mejoraron significativamente en comparación con el placebo (figura 3, 4). Esto indica una calidad de vida mejorada. El peso cardíaco mejoró con el compuesto 21 (figura 5). Los pesos del músculo gastrocnemio de tipo de fibras mixtas, el ELD de tipo de fibras rápidas y el sóleo de tipo de fibras lentas fueron mayores en comparación con el placebo (figura 6-8). Curiosamente, la dosis alta también mejoró el peso del ELD y del sóleo (figura 7,8). Tanto la grasa blanca como la parda mejoraron por el compuesto 21 a 0,2 mg/kg/d (figura 9,10). La preservación de la masa muscular y la de grasa, así como la calidad de vida y la supervivencia mejoradas hacen del compuesto 21 un fármaco ideal para la caquexia por cáncer.

Ejemplo 3

Plan de estudio:

35 Las células (10^8) del hepatoma ascítico Yoshida AH-130 se inocularon en ratas Wistar macho de aprox. 200 g. Como alternativa, los animales recibieron solo inyección de solución salina (tratamiento simulado). Los animales se alojados en grupos de tres. El día después de la inoculación los animales se distribuyeron en grupos al azar. Después, las ratas recibieron tratamiento con placebo (n=44) o con el compuesto 21 a 1 mg/kg/d en combinación con olmesartán a 1 mg/kg/d de durante un período máximo de 16 días. Los criterios principales de evaluación del estudio incluyeron la supervivencia y la calidad de vida. Los secundarios criterios de evaluación incluyeron el peso corporal y la composición corporal, así como el peso de los órganos, los cuales se evaluaron al final del estudio (o después de la muerte).

Resultados

50 Los resultados de un tratamiento combinado con el compuesto 21 (C-21) a 1 mg/kg/d y olmesartán 1 mg/kg/d muestran una supervivencia mejorada en comparación con C-21 solo a 1 mg/kg/d (CRI 0,53, 95 % de IC: 0,14-2,09; figura 11). La pérdida de peso corporal se redujo en comparación con las ratas portadoras de tumor no tratadas (figura 12). El peso cardíaco fue similar en ambos grupos (figure 13). El peso del músculo gastrocnemio de tipo de fibras mixtas aumentó en el grupo tratado (figura 14), el sóleo de tipo de fibras lentas no mostró diferencias (figura 15) y el ELD de tipo de fibras rápidas tuvo una masa aumentada en el grupo tratado (figura 16). En las ratas tratadas se preservó el tejido adiposo blanco, pero no el pardo (figuras 17, 18).

En una realización más preferente, el agonista del receptor AT2 se combina con un inhibidor de la ECA o, incluso más preferente, con un antagonista altamente selectivo del receptor AT1

60 En la patente WO 00/21509 se han descrito niveles elevados de angiotensina II en la caquexia de diversas enfermedades preexistentes, incluyendo el cáncer. Los niveles elevados de angiotensina II darían como resultado una activación de los receptores AT1 y AT2. Dado que el receptor AT1 se expresa más abundantemente en todos los tejidos, los efectos perjudiciales de AT1 pueden prevalecer sobre el efecto beneficioso de AT2, incluso si los pacientes se tratan con un agonista altamente selectivo de AT2, tales como el compuesto 21. Por lo tanto, una terapia de combinación puede ser más beneficiosa y, por lo tanto, puede ser más preferente. Esta combinación de fármacos consiste en:

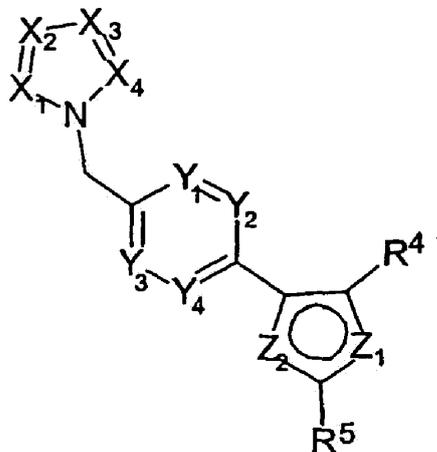
ES 2 704 229 T3

- 1) Una combinación de cualquier inhibidor de la ECA y un agonista selectivo de AT2, siendo preferente el Compuesto 21.
 - 2) Una combinación de cualquier antagonista altamente selectivo de AT1 y un agonista selectivo de AT2, siendo preferente el Compuesto 21.
- 5

REIVINDICACIONES

1. Agonista del receptor AT2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la caquexia, en donde el agonista selectivo del receptor AT2 es un compuesto de fórmula I:

5



en donde

X₂ representa N;

10 X₁, X₃ y X₄ representan todos -CH-;

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ representan todos -CH-;

Z₁ representa -S-;

Z₂ representa -CH-;

R⁴ representa -S(O)₂N(H)C(O)R⁶;

15 R⁵ representa iso-butilo; y

R⁶ representa n-butoxi.

2. Agonista del receptor AT2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la caquexia es caquexia asociada con cáncer, SIDA, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, infección crónica, diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, intoxicación por metales pesados, artritis, enfermedades de las neuronas motoras, quemaduras y síndromes de deficiencia hormonal.

20

3. Agonista del receptor AT2 para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde la caquexia es caquexia por cáncer.

25

4. Agonista del receptor AT2 para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el agonista selectivo del receptor AT2 se administra en combinación con al menos un agente farmacéutico activo adicional.

30

5. Agonista del receptor AT2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho al menos un agente farmacéutico activo adicional es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), en donde el inhibidor de la ECA es uno de captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, cilazapril, espirapril, temocapril, alacepril, ceronapril, delepril, moveltipril y/o combinaciones de los mismos.

35

6. Agonista del receptor AT2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho al menos un agente farmacéutico activo adicional es un antagonista del receptor AT1, en donde el antagonista del receptor AT1 es uno de azilsartán, candesartán, eprosartán, fimasartán, irbesartán, losartán, milfasartán, olmesartán, pomisartán, prazosartán, rpiasartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y/o combinaciones de los mismos.

40

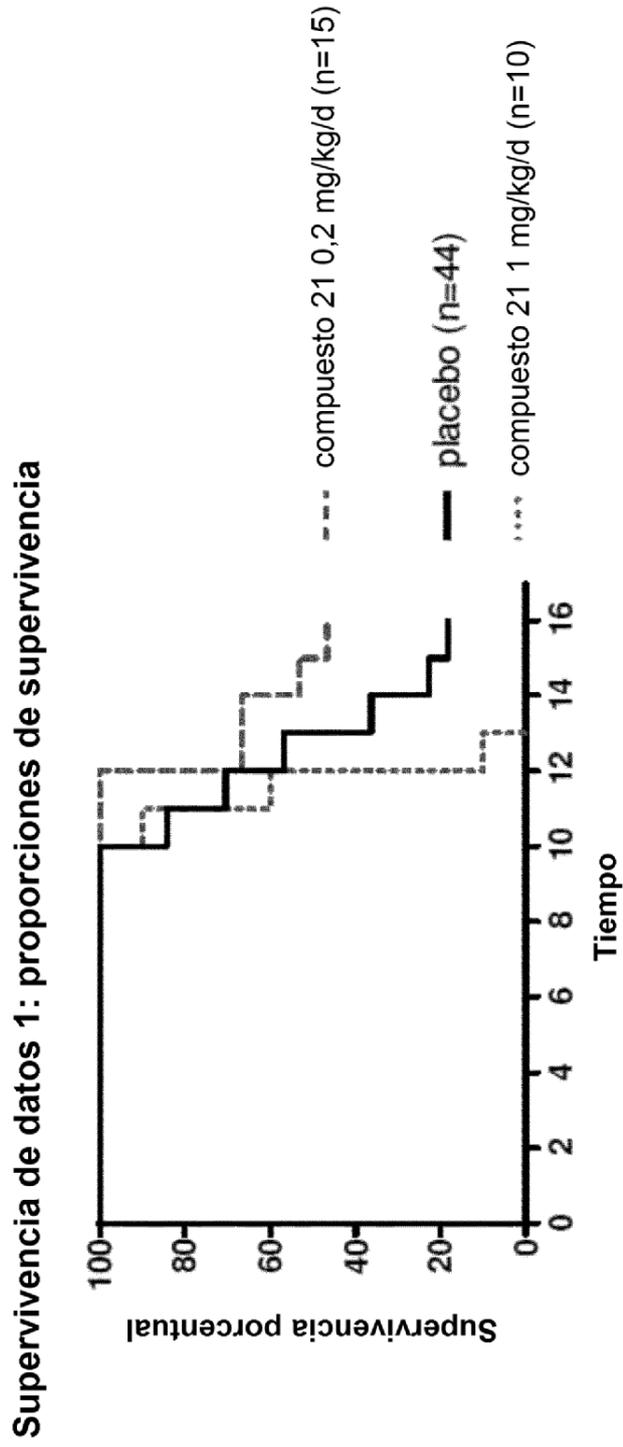


Figura 1

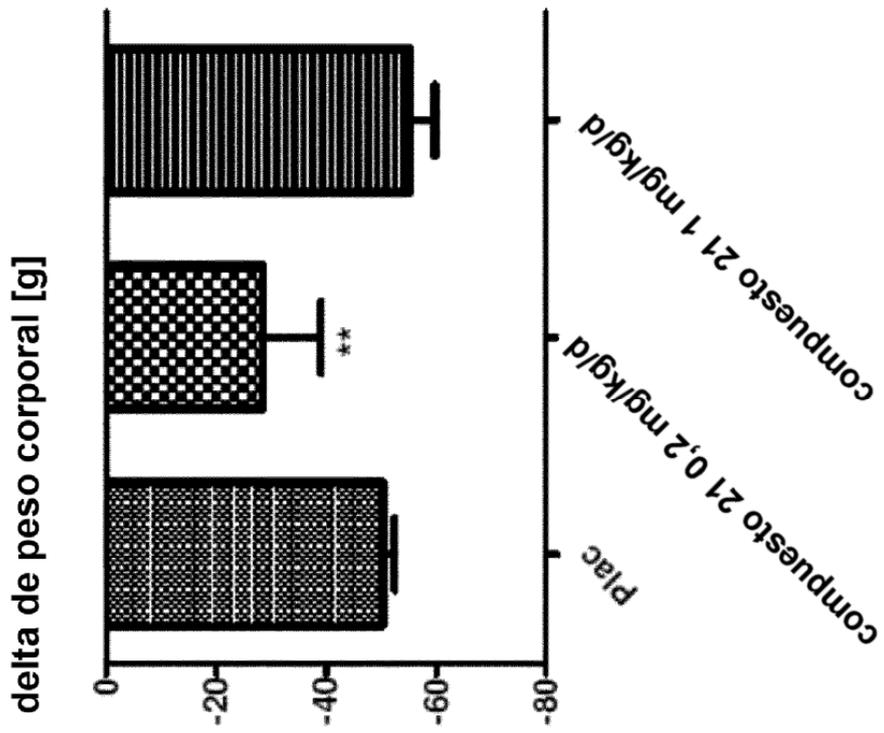


Figura 2

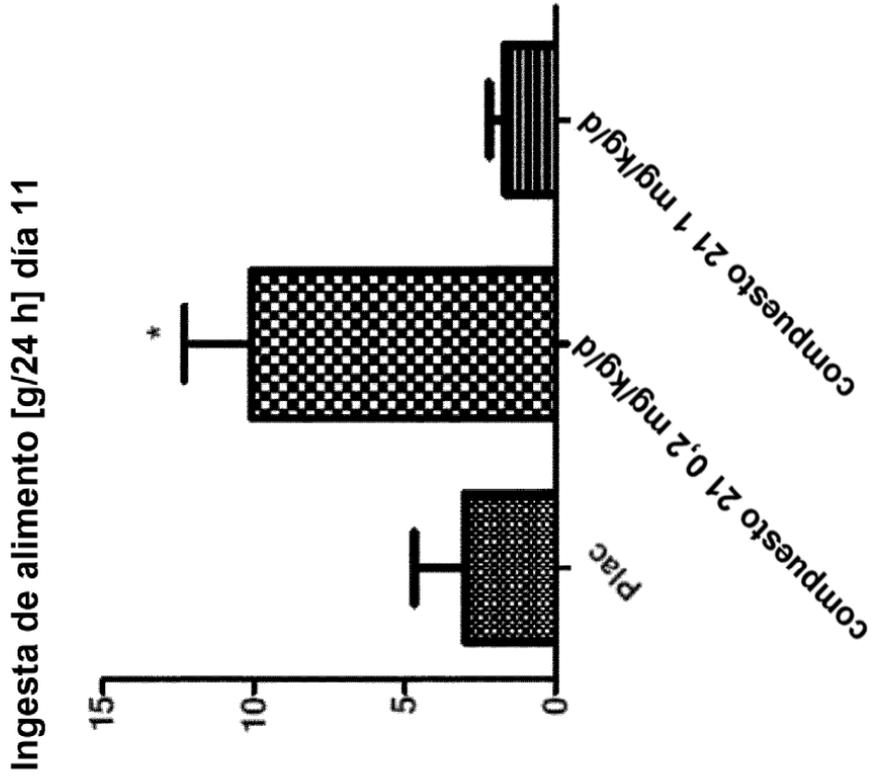


Figura 3

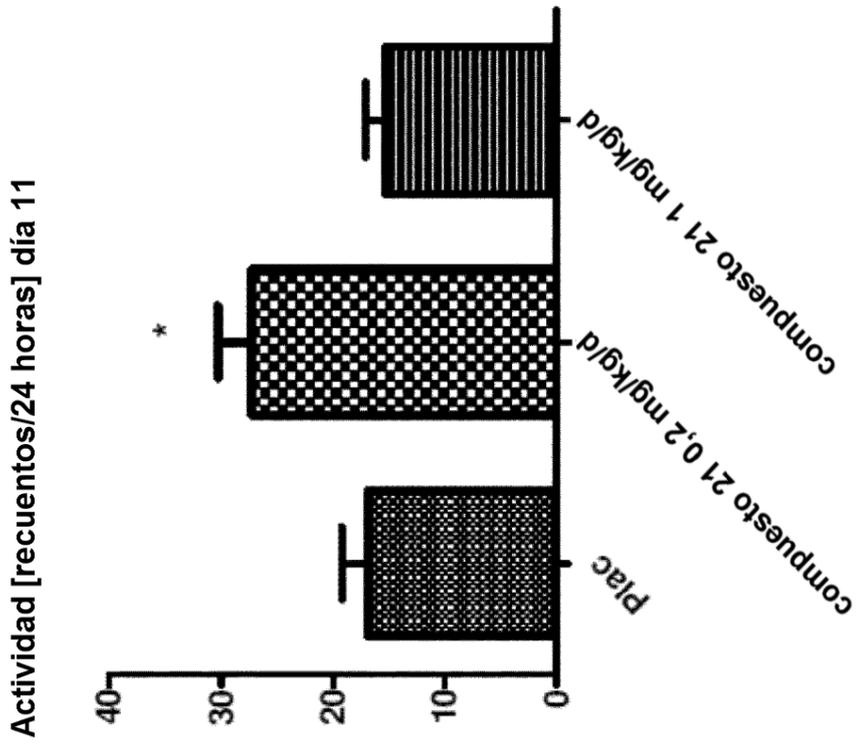


Figura 4

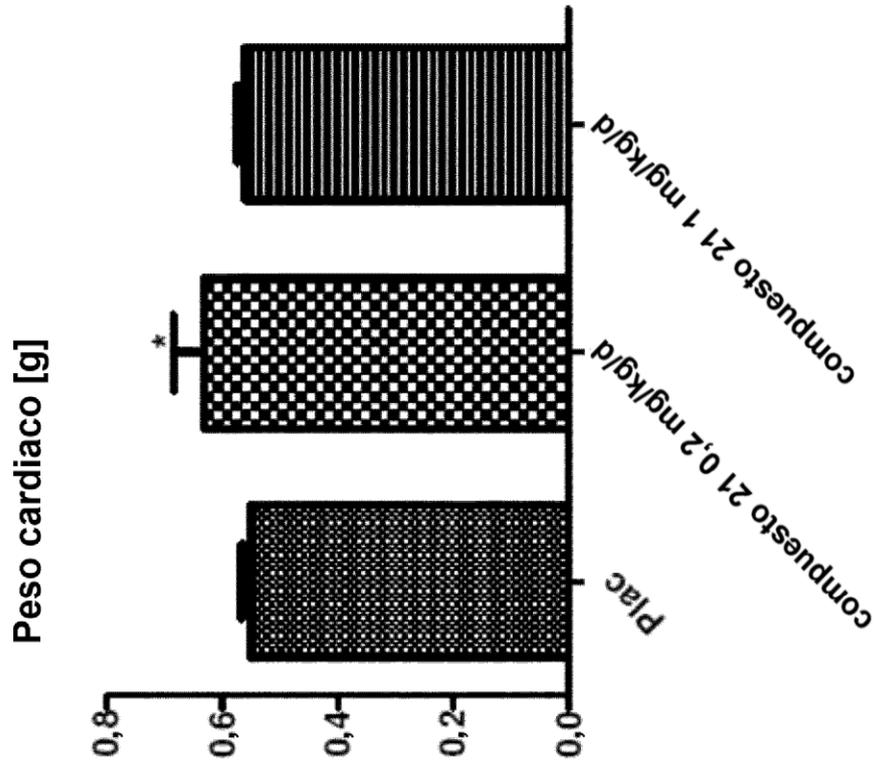


Figura 5

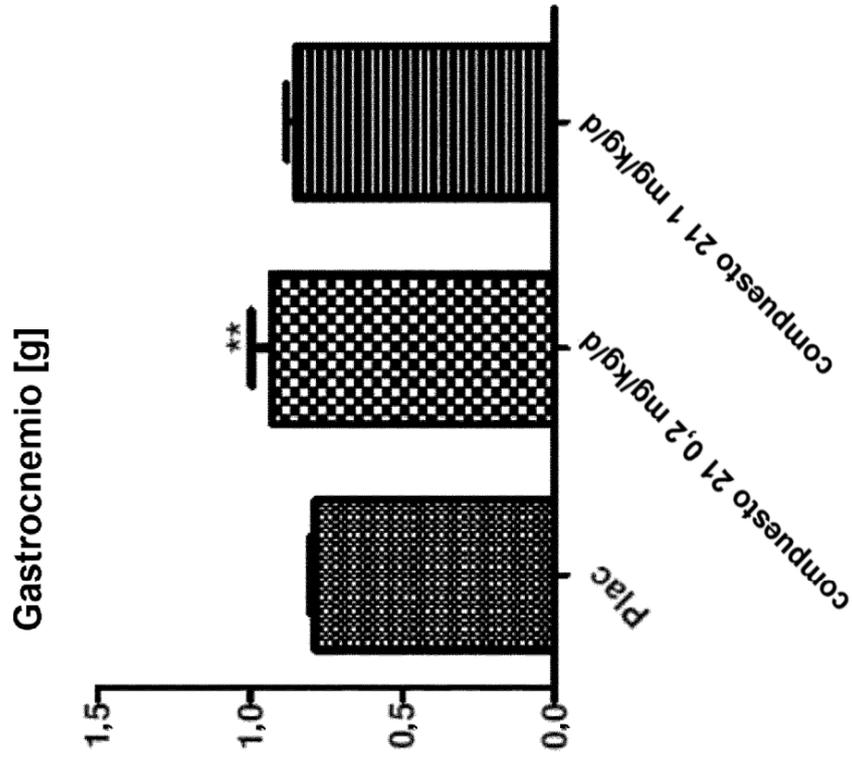


Figura 6

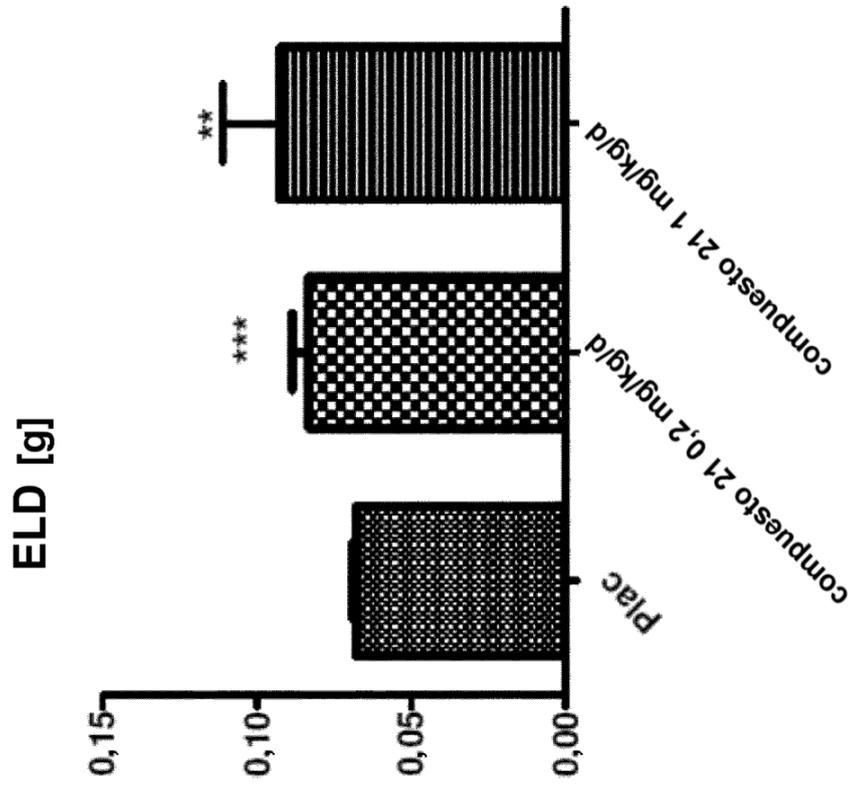


Figura 7

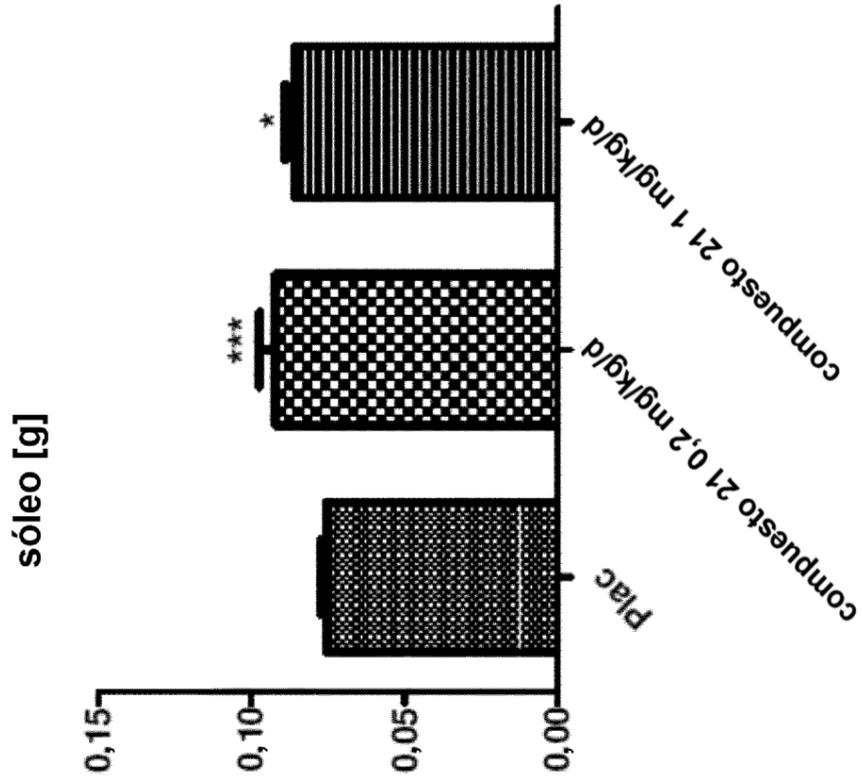


Figura 8

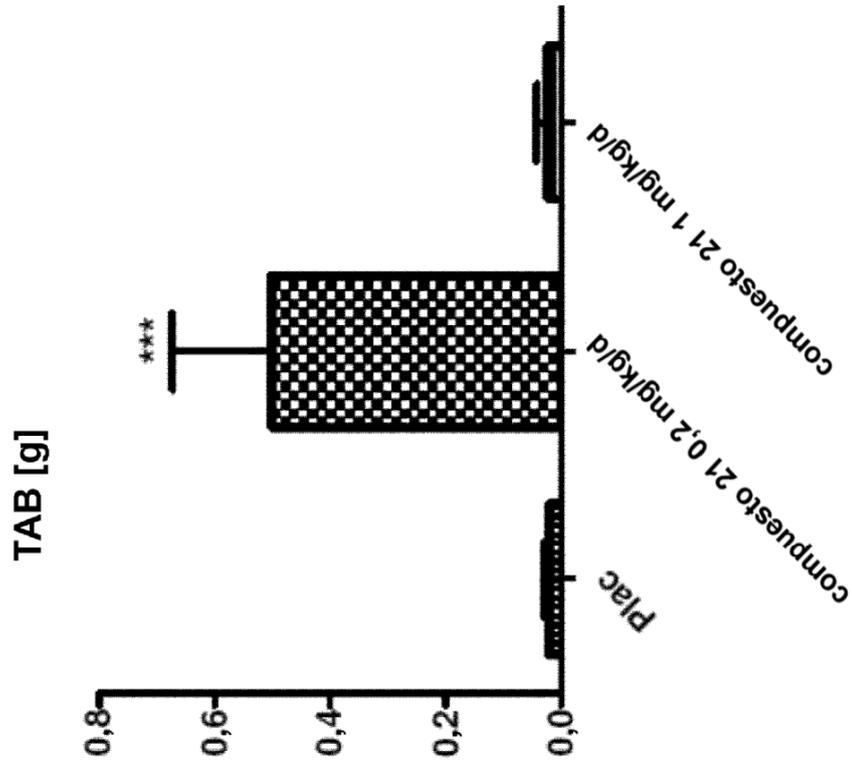


Figura 9

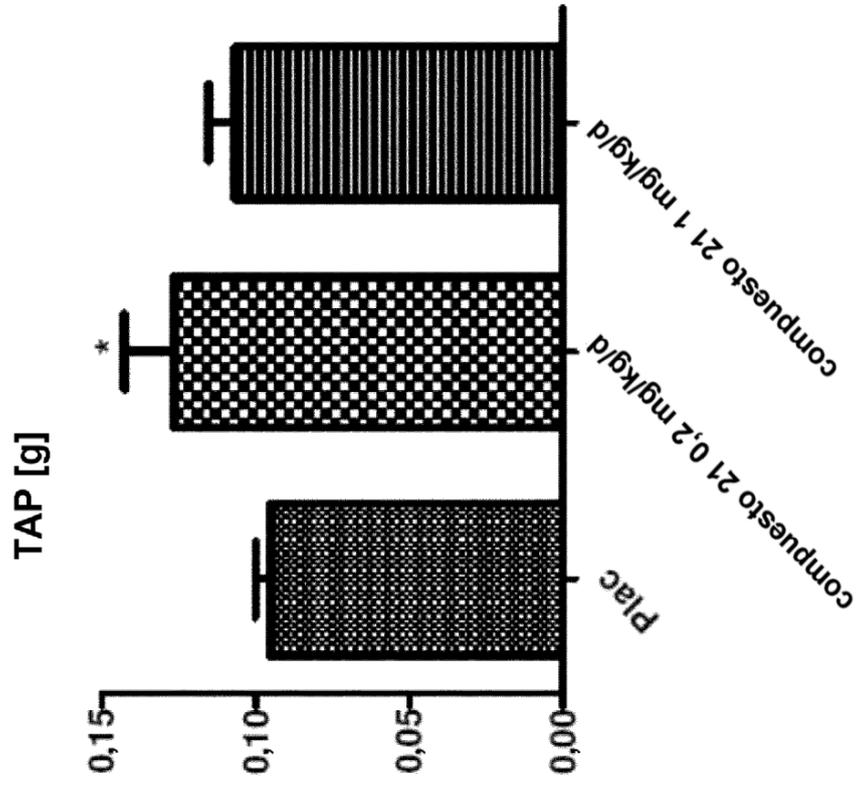


Figura 10

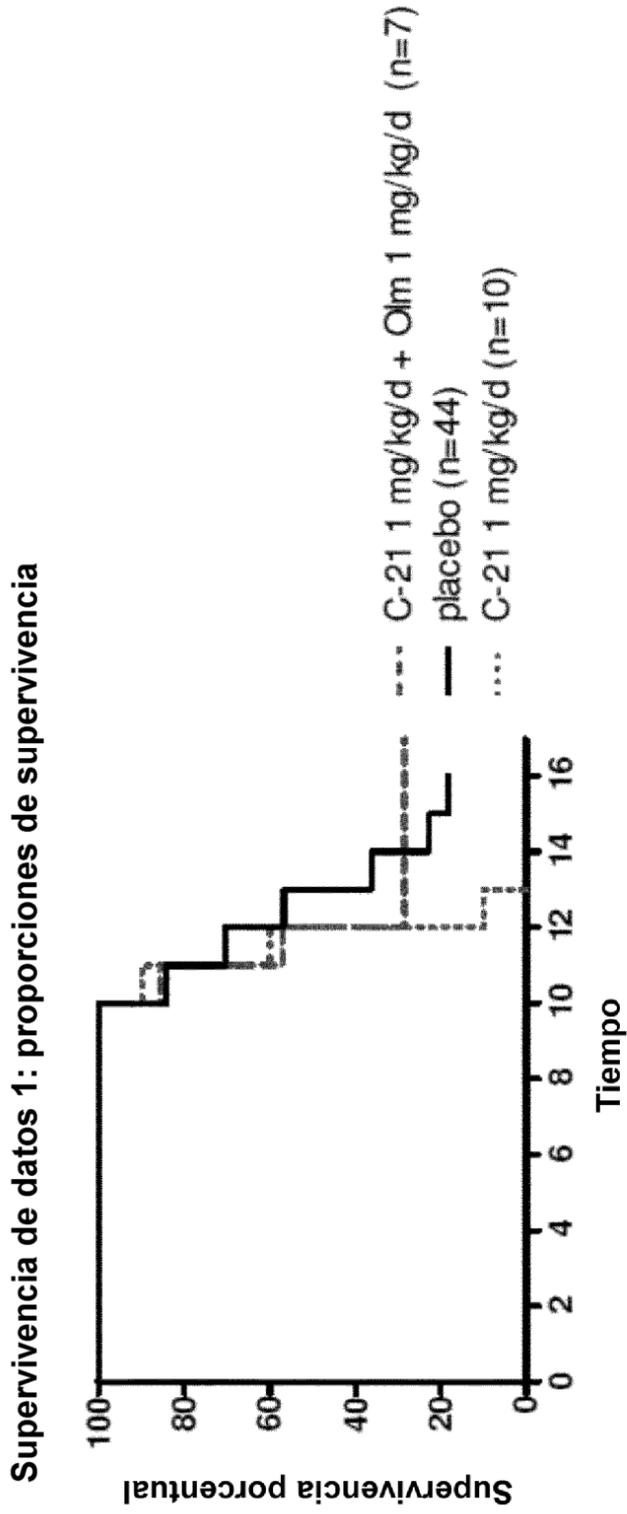


Figura 11

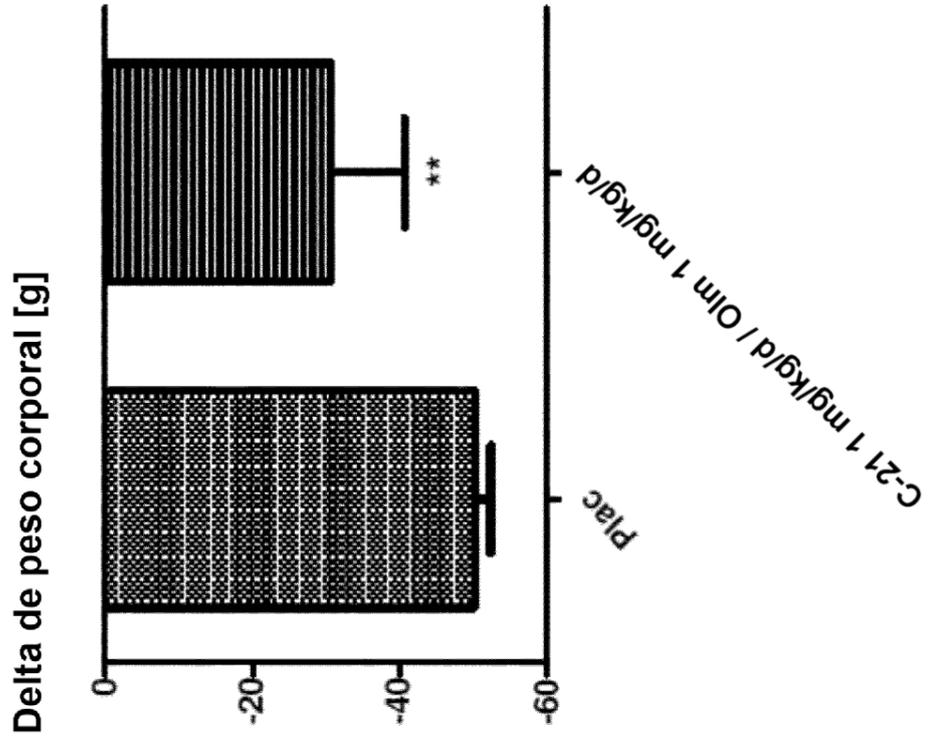


Figura 12

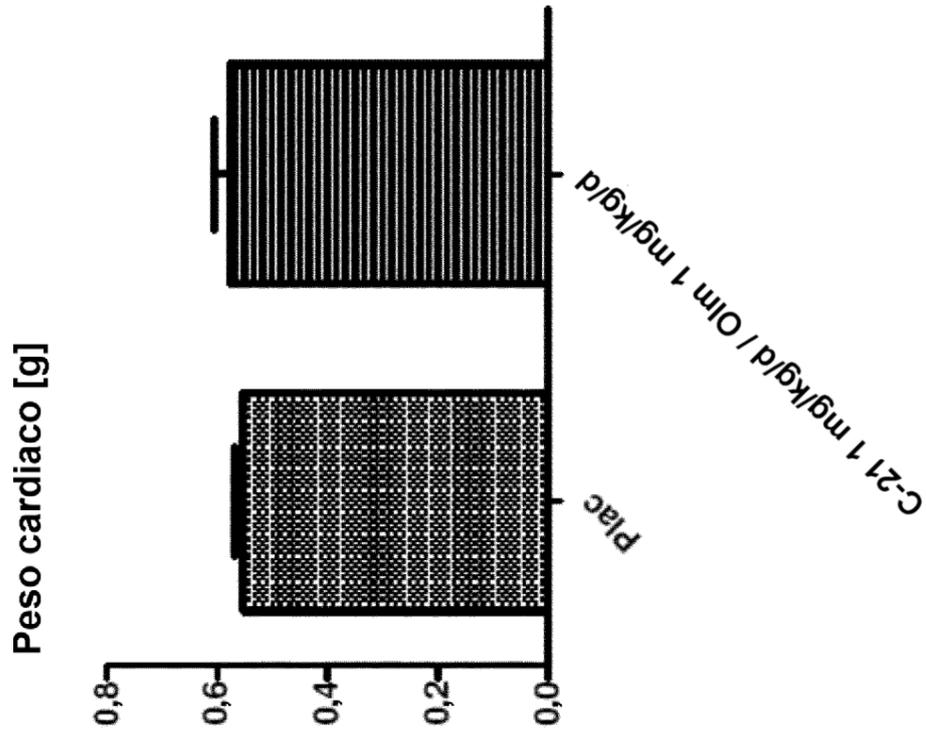


Figura 13

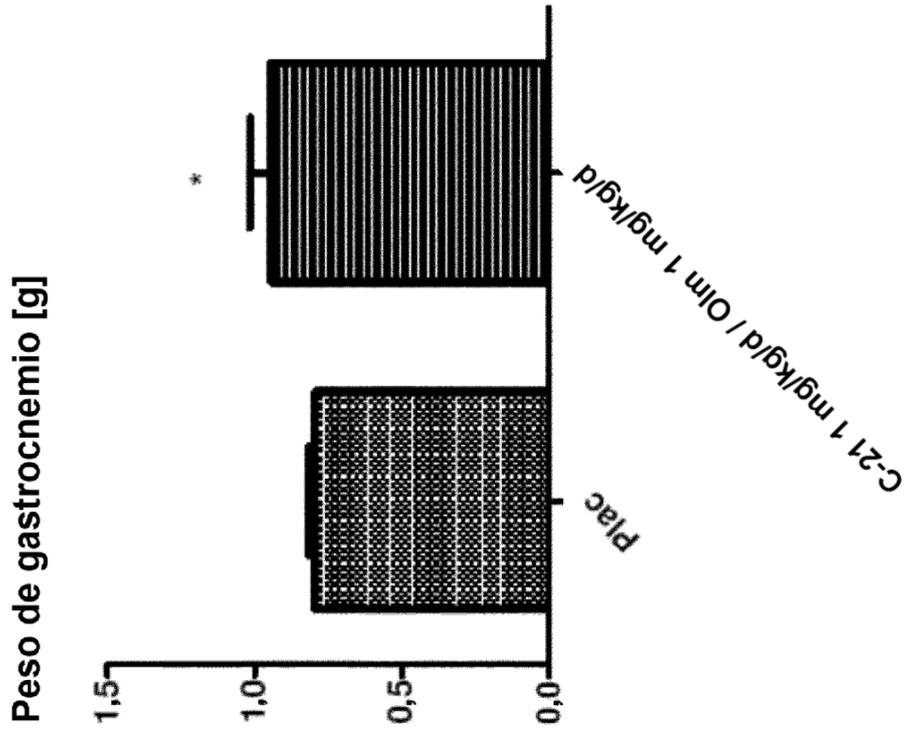


Figura 14

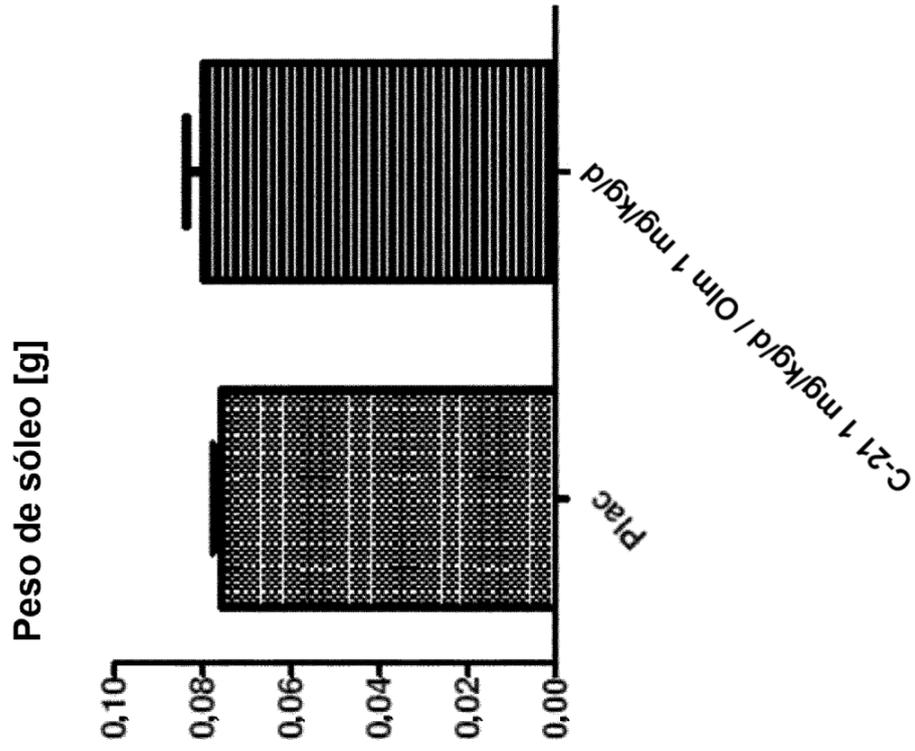


Figura 15

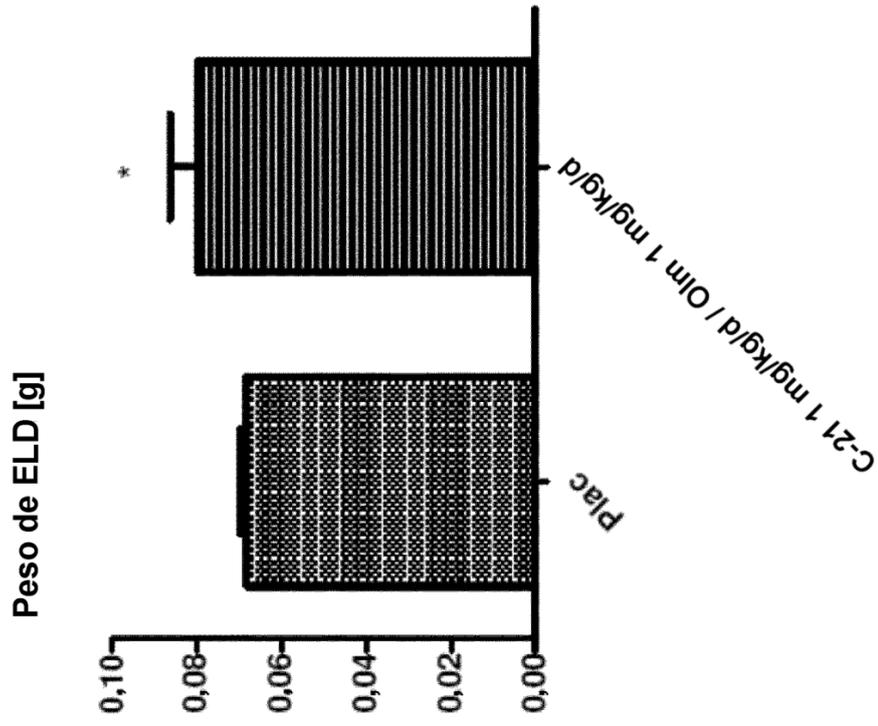


Figura 16

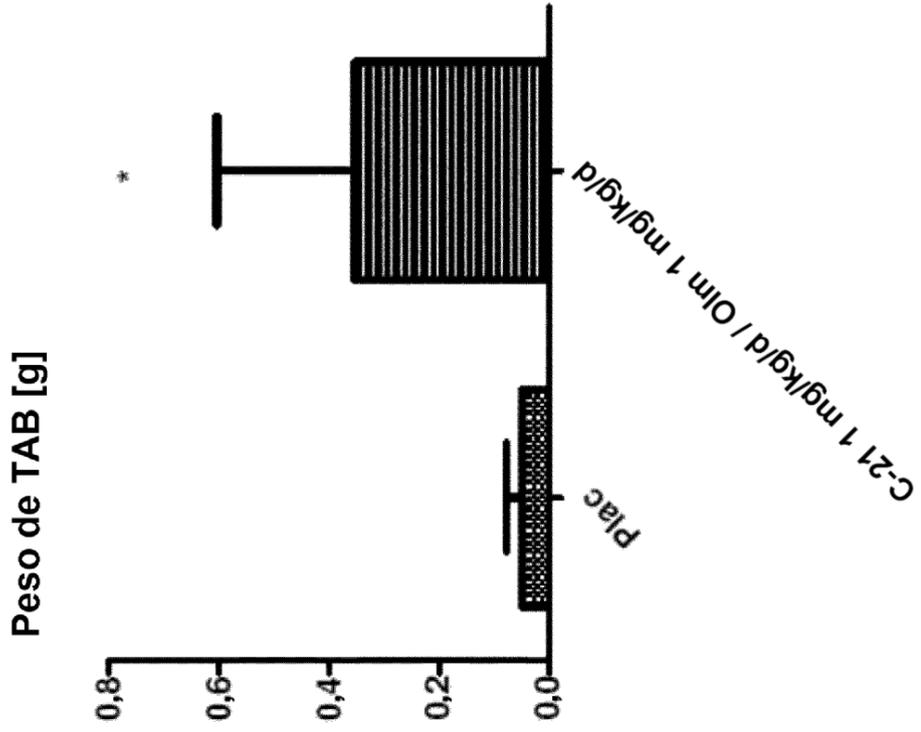


Figura 17

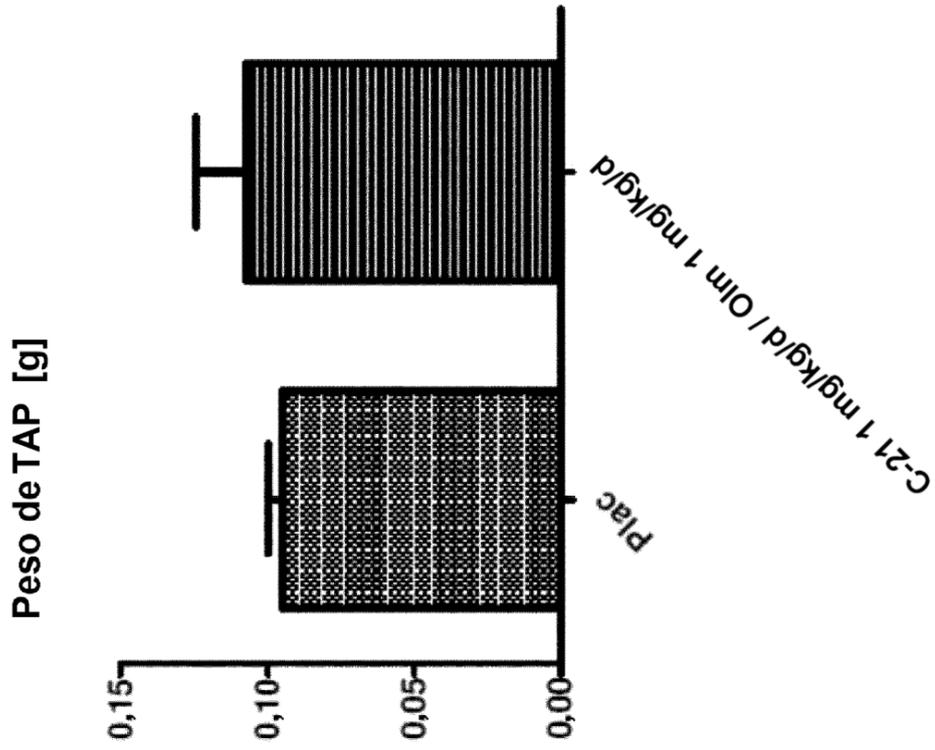


Figura 18