



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612685-5 A2**



(22) Data de Depósito: 06/07/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/192
A61K 31/195
A61K 31/5377
A61K 31/506
A61K 31/381
A61K 31/422
A61K 31/42
A61P 9/00
A61P 9/10

(54) Título: **USO DE ATIVADORES DE CICLASE
GUANILATO SOLÚVEL PARA TRATAR DANOS DE
REPERFUSÃO**

(57) Resumo: USO DE ATIVADORES DE CICLASE GUANILATO SOLÚVEL PARA TRATAR DANOS DE REPERFUSÃO. A presente invenção refere-se ao uso de compostos para a fabricação de um produto farmacêutico/medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de danos de reperfusão.

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2005 DE 10 2005 031 576.3

(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE AG

(72) Inventor(es): Gerrit Weimann, Johannes-Peter Stasch,
Thomas Krahn, Wolfgang Thielemann

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006600 de 06/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025595 de 08/03/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE ATIVADORES DE CICLASE GUANILATO SOLÚVEL PARA TRATAR DANOS DE REPERFUSÃO"**.

A presente invenção refere-se ao uso de compostos para preparação de um produto /medicamento farmacêutico para a profilaxia e/ou tratamento de danos de reperfusão.

Danos de reperfusão geralmente ocorrem após o fim de um período isquêmico prolongado, por exemplo como uma consequência de metabólitos tóxicos que invadem e se acumulam após restauração do fluxo sangüíneo e/ou desprendimento maciço de íons cálcio em células excitáveis. Este dano freqüentemente ocorre após oclusões vasculares, especificamente após oclusões arteriais agudas, quando falta uma circulação colateral compensadora (os denominados infartos). As formas mais conhecidas são infarto do miocárdio e infarto cerebral (derrame). Enquanto uma restauração precoce do fluxo sangüíneo por uma trombólise após uma isquemia temporária pode evitar ou reduzir a extensão de um dano celular (tamanho do infarto), a reperfusão pode não obstante causar, até um certo grau, disfunções por exemplo cardíacas, ou morte celular. É portanto de grande valor clínico encontrar medicamentos que mantenham a função normal, por exemplo, do coração durante reperfusão e durante os vários tipos de cirurgias cardíacas.

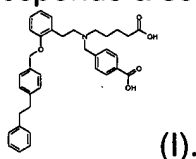
Sabe-se que danos por reperfusão isquêmica e danos celulares associados a ela ocorrem por exemplo em associação com: infarto do miocárdio, substituição de vasos arteriais coronarianos, especialmente na cirurgia de tórax aberto, angina, doenças colusivas vasculares periféricas e transplantes de órgãos (por exemplo, coração, fígado, rins, pulmão), cirurgia geral, falha renal aguda, e hipoperfusão de órgãos (por exemplo, pulmão, coração, fígado, intestinos, pâncreas, rins, extremidades ou cérebro).

Sabe-se que mecanismos (por exemplo substâncias desprenderas de NO), que levam a um aumento no mensageiro intracelular cGMP, também podem levar a uma redução no dano de reperfusão se o tratamento com essas substâncias é iniciado antes ou, em alguns casos, durante o pe-

ríodo isquêmico. O uso antes de um período isquêmico é geralmente conhecido como profilaxia/proteção e/ou pré-condicionamento e inclui proteção celular, especificamente a proteção de células excitáveis (por exemplo células nervosas e musculares). O tratamento após um período isquêmico é correspondentemente referido como um pós-condicionamento.

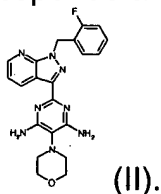
Níveis elevados de cGMP podem levar à proteção de células, tecidos e órgãos, contra danos de reperfusão. A ativação (agonistas) de ciclase guanilato solúvel leva a um aumento no mensageiro intracelular cGMP. Verificou-se agora, surpreendentemente, que os compostos da invenção, ativadores de guanilato ciclase solúvel (compostos das fórmulas I até IV) são especialmente apropriados para a preparação das substâncias/medicamentos farmacêuticos para a profilaxia e/ou tratamento e para a limitação dos danos de reperfusão em mamíferos, especialmente em seres humanos.

O composto (I) corresponde à seguinte fórmula:



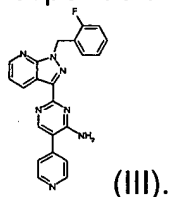
O composto (I), a sua preparação e seu uso como produto farmacêutico foram discutidos no wo 01/19780.

O Composto (II) corresponde à seguinte fórmula:



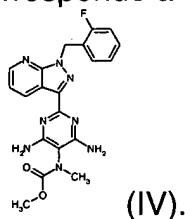
O Composto (II), sua preparação e seu uso como produto farmacêutico foram divulgados no wo 00/06569.

O Composto (III) corresponde à seguinte fórmula:



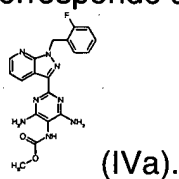
O Composto (III), sua preparação e seu uso como produto farmacêutico foram divulgados nos WO 00/06569 e WO 02/42301.

O Composto (IV) corresponde à seguinte fórmula:



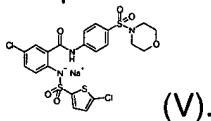
O Composto (IV), sua preparação e seu uso como um produto farmacêutico foram divulgados nos WO 00/06569 e WO 03/095451.

5 O Composto (IVa) corresponde à seguinte fórmula:



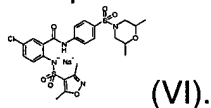
O Composto (IVa), sua preparação e seu uso como produto farmacêutico foram divulgados nos WO 00/06569 e WO 03/095451.

O Composto (V) corresponde à seguinte fórmula:



10

O Composto (VI) corresponde à seguinte fórmula:



Os Compostos (V) e (VI), sua preparação e seu uso como produto farmacêutico foram divulgados no wo 00/02851.

15 A presente invenção refere-se ao uso de compostos das fórmulas (I-VI) e aos seus sais, hidratos, hidratos dos seus sais para a preparação de um medicamento para o tratamento de danos de reperfusão.

Um modo de execução adicional do exemplo da presente invenção inclui o procedimento para a profilaxia e/ou tratamento de danos de reperfusão que emprega pelo menos um dos compostos das fórmulas (I-VI).

20

A presente invenção ainda refere-se a produtos farmacêuticos compreendendo pelo menos um composto da invenção e pelo menos um ou mais ingredientes, especialmente para o tratamento e/ou profilaxia dos distúrbios anteriormente mencionados.

25 Os compostos da invenção podem ter efeitos sistêmicos e/ou

locais. Eles podem ser administrados de uma maneira apropriada para este propósito, por exemplo por via oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, dermal, transdermal, conjunctival ou via ótica, ou como um implante ou stent.

5 Os compostos da invenção podem ser administrados em formas apropriadas de administração para essas vias de administração.

Formas de administração apropriadas para a administração oral são aquelas que funcionam de acordo com o estado da técnica e fornecem os compostos da invenção de uma maneira rápida e/ou modificada, e que
10 contêm os compostos da invenção na forma cristalina e/ou amorfa e/ou dissolvida, tal como, por exemplo, comprimidos (não-revestidos, ou revestidos, por exemplo com revestimentos que são resistentes a suco gástrico ou que dissolvem lentamente ou são insolúveis e que controlam o desprendimento do composto da invenção), comprimidos que desintegram rapidamente na
15 boca, ou filmes/wafers, filmes/liofilizados, cápsulas (por exemplo cápsulas de gelatina duras ou macias), comprimidos revestidos de açúcar, grânulos, pelotas, pós, emulsões, suspensões, aerosóis ou soluções.

A administração parenteral pode ocorrer evitando-se uma etapa de absorção por exemplo intravenosa, intra-arterial, intracardíaca, intra-
20 espinal ou intralombor) ou com inclusão de uma absorção (por exemplo intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). As formas de administração apropriadas para administração parenteral são, inter alia, preparações de injeção na forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós estéreis.

25 Exemplos apropriados de outras vias de administração são as formas medicinais para inalação (entre outros inalantes em pó, nebulizadores), gotas nasais, soluções, sprays; comprimidos para administração lingual, sublingual ou bucal, filmes/wafers ou cápsulas, supositórios, preparados para os ouvidos ou olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (lo-
30 ções, misturas misturas), suspensões lipofílicas, ungüentos, cremes, sistemas transdérmicos terapêuticos (tais como, por exemplo, curativos), leite, pastas, espumas, pós de poeiramento, implantes ou stents. Os compostos

da invenção podem ser convertidos nas formas de administração citadas. Isto pode ocorrer de uma maneira conhecida de per se por misturação com excipientes inertes, não-tóxicos, farmacologicamente apropriados. Esses excipientes incluem, inter alia, carreadores (por exemplo celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por exemplo polietileno glicóis líquidos), emulsificantes e dispersantes ou agentes de umectação (por exemplo dodecil sulfato de sódio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por exemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo albumina), estabilizantes (p. ex antioxidantes tais como, por exemplo, ácido ascórbico), colorantes (por exemplo pigmentos inorgânicos tais como, por exemplo, óxidos de ferro) e mascaradores de paladar e/ou de odores.

A presente invenção refere-se ainda a medicamentos que compreendem pelo menos um composto da invenção, normalmente junto com pelo menos um ou mais excipientes inertes não-tóxicos, farmacologicamente apropriados, e ao seu uso para os propósitos anteriormente mencionados.

Mostrou ser geralmente vantajoso administrar quantidades de cerca de 0,01 até 5000 mg/kg, de preferência cerca de 0,5 até 1000 mg/kg, de peso corporal por dia para atingir resultados eficazes.

Não obstante, pode ser necessário se desviar das quantidades mencionadas, em particular como uma função do peso corporal, via de administração, comportamento individual do ingrediente ativo, tipo de preparação e tempo ou intervalo no qual a administração e tempo ou intervalo no qual ocorre a administração. Portanto, em alguns casos pode ser suficiente preparar com menos do que a quantidade mínima anteriormente mencionada, enquanto que em outros casos o limite superior indicado deve ser excedido. Onde quantidades maiores são administradas, pode ser aconselhável dividi-las em uma pluralidade de doses individuais durante o dia.

As formulações além disso podem compreender, de forma apropriada para a intervenção, substâncias ativas entre 0,1 e 99% de ingrediente ativo, de uma maneira apropriada 25-95% no caso de comprimidos e cápsulas e 1-50% no caso de formulações líquidas, por exemplo o ingrediente ativo deveria estar presente em quantidades suficientes para atingir a

faixa de dosagem indicada.

Um modo de execução adicional exemplar da presente invenção é o uso de uma combinação de um ou mais dos compostos da invenção com uma ou mais outras substâncias. Combinações apropriadas de substâncias, por exemplo, substâncias que são empregadas para a profilaxia e/ou tratamento de infartos e danos de reperfusão. Neste contexto, como exemplos e preferidas são as substâncias elevadoras do cGMP, tais como substâncias de desprendimento de NO, inibidores das fosfodiesterases, trombolíticos e agonistas de adenosina.

10 Seção Experimental:

redução do tamanho do infarto e do dano de reperfusão posterior no coração isolado por administração de um ativador, independente de NO, de guanilato de ciclase solúvel

15 A determinação do tamanho do infarto e o procedimento para o experimento seguem o método descrito por Zhang et al. em J. Cardiovasc. Pharmacol., 42, 764-771, 2003.

Coelhos de ambos os sexos da raça branca New Zealand (2-3 kg de peso corporal) foram anestesiados com sódio pentobarbital (30mg/kg i.v.) e ventilados. Seguindo um procedimento cirúrgico, o coração isolado foi rapidamente transferido para um sistema de Langendorff. O coração isolado neste caso é fixado na raiz aórtica e submetido a uma perfusão retrógrada com uma solução tampão de Krebs consistindo (em mM) em: NaCl 118,5; KCl 4,7; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; NaHCO₃ 24,8; CaCl₂ 2,5 e glicose 10. O tampão é gaseificado com uma mistura de 95% O₂ e 5% CO₂ a um pH de 20 7,35-7,45 e uma temperatura de 38°C. Todos os corações foram capazes de se equilibrar por pelo menos 30 minutos antes do início do protocolo do teste.

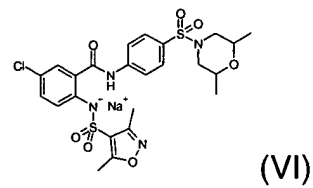
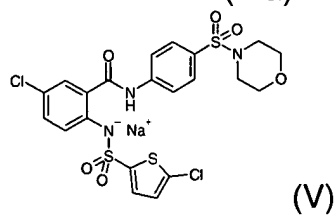
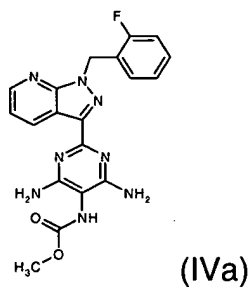
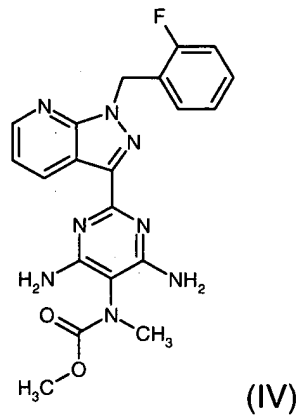
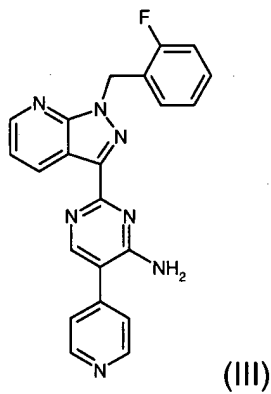
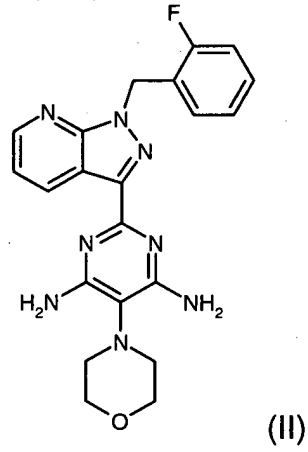
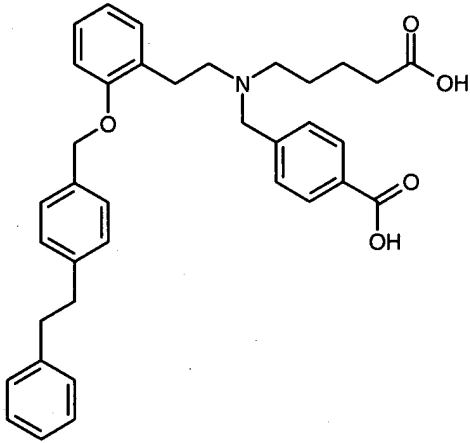
O tamanho do infarto foi determinado ao fim do experimento removendo rapidamente o coração isolado do sistema de Langendorff. Após a etapa de lavagem em uma solução fisiológica salina, a artéria coronária foi fechada novamente e microesferas fluorescentes foram infundidas no coração para demonstrar a zona de risco ou a área isquêmica como um tecido 30

não-fluorescente. Depois do coração ter sido pesado e congelado, ele pode ser cortado em pedaços de 2 mm de espessura. As fatias foram incubadas em cloreto de trifeniltetrazólio (TTC) 1% em solução tampão de fosfato a 37°C por 20 minutos. Durante este tempo o tecido viável é manchado de vermelho escuro, enquanto o tecido necrótico não é manchado e parecia amarronzado.

10 Todos os corações (em cada caso n = 6 por grupo) foram submetidos a uma isquemia de 30-minutos por meio de uma ligadura coronariana e uma fase de reperfusão de 120 minutos. Corações de controle foram submetidos somente a uma isquemia e reperfusão. No grupo de tratamento os corações foram perfundidos com o ativador, independente de NO, de ciclase guanilato solúvel. A conclusão pode ser resumida como sendo: o fato de que ativadores de ciclase guanilato solúveis são apropriados para a redução do tamanho do infarto e a diminuição do dano de reperfusão.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso dos compostos das fórmulas (I-VI)



e os sais, hidratos, hidratos dos seus sais para a fabricação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de dano de reperfusão.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde o medicamento é usado para uma forma de dosagem oral.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde o medicamento é aplicado intravenosamente.

5 4. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde o medicamento é preventivo.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1, onde o medicamento é empregado para a profilaxia e/ou tratamento de danos de reperfusão.

10 6. Composição farmacêutica para o tratamento de danos de reperfusão, que compreende pelo menos uma substância farmacêutica como definida na reivindicação 1.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, que adicionalmente compreende um medicamento selecionado do grupo de inibidores de fosfodiesterases, trombolíticos e agonistas de adenosina.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE ATIVADORES DE CICLASE GUANILATO SOLÚVEL PARA TRATAR DANOS DE REPERFUSÃO"**.

5 A presente invenção refere-se ao uso de compostos para a fabricação de um produto farmacêutico/medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de danos de reperfusão.