

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 111**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2018** **PCT/KR2018/013753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019** **WO19098626**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2018** **E 18878733 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3711760**

54 Título: **Uso de un compuesto de carbamato para prevenir o tratar enfermedades asociadas con el aumento de la corriente tardía de sodio**

30 Prioridad:

14.11.2017 KR 20170151243

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2024

73 Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
221, Pangyoyeok-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494, KR

72 Inventor/es:

PARK, SUN YOUNG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 973 111 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).

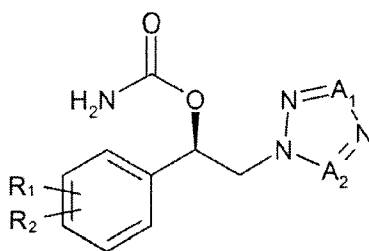
DESCRIPCIÓN

Uso de un compuesto de carbamato para prevenir o tratar enfermedades asociadas con el aumento de la corriente tardía de sodio

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de las corrientes tardías de sodio como se definen en las reivindicaciones adjuntas:

[Fórmula 1]



en donde,
R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se define en el presente documento.

[Antecedentes de la técnica]

El canal de iones de sodio forma un potencial de acción en la célula del miocardio y está compuesto sobre todo por una corriente rápida (pico) que afecta a la formación y propagación de los potenciales de acción y una corriente tardía que sirve para mantener y extender la meseta del potencial de acción cuando los iones de sodio penetran a través del canal iónico no inactivado. La corriente tardía de sodio (I_{NaL}) puede verse aumentada patológicamente por una cardiopatía genética o adquirida.

La corriente tardía de sodio es un componente persistente de la corriente rápida de sodio de los cardiomiocitos y las neuronas. Un aumento de la corriente tardía de sodio puede estar asociado con un cambio fundamental o una anomalía de la regulación de la inactivación del canal iónico. Un aumento de la corriente tardía de sodio generalmente aumenta la probabilidad de causar una afección torsadogénica, tal como una repolarización prolongada y bloqueo de hERG K⁺ (canal iónico de potasio que afecta al proceso de repolarización de los potenciales de acción). Determinadas afecciones del sistema nervioso y del corazón están asociadas a aumentos anómalos de las corrientes tardías de sodio, que contribuyen a la patogenia de la disfunción eléctrica y contráctil en mamíferos (Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339).

Además, cuando aumenta la corriente tardía de sodio en los cardiomiocitos, también se produce corriente de despolarización en la meseta donde la tensión de la membrana se mantiene alta en el potencial de acción cardíaco, lo que conduce a la prolongación del PA (potencial de acción). La prolongación del PA conduce a una posdespolarización temprana a nivel celular y arritmia de *torsades de pointes* (TdP) a nivel de tejido/órgano.

Los compuestos que inhiben selectivamente la corriente tardía de sodio en mamíferos serán útiles en el tratamiento de estos cuadros clínicos cardiovasculares y neurológicos.

Ha habido intentos de desarrollar inhibidores de los canales iónicos de sodio tales como la flecainida, lidocaína, amiodarona, etc. como agentes terapéuticos para cardiopatías debidas a un aumento de la corriente tardía de sodio. Sin embargo, la mayoría de los fármacos han fracasado porque no han logrado inhibir selectivamente solo la corriente tardía de sodio. Por lo tanto, los fármacos para el tratamiento de cardiopatías causadas por un aumento de la corriente tardía de sodio pueden ser seguros y eficaces solo si distinguen entre la corriente rápida y la corriente tardía. El síndrome LQT3 (síndrome de QT3 largo) debido a una mutación congénita de los canales de sodio, la arritmia y la angina de pecho se conocen como enfermedades relacionadas con el aumento de la I_{Na} tardía (corriente tardía de sodio).

El síndrome LQT3 es una enfermedad que causa prolongación del intervalo QT o arritmia, etc. a causa de un aumento de la corriente tardía de sodio cuando hay una mutación en el gen SCN5A que constituye el canal Nav1.5.

En el caso de la angina de pecho, cuando la corriente tardía de sodio aumenta en el estado miocárdico isquémico, la concentración de sodio dentro de la célula aumenta, lo que causa un aumento de la concentración de calcio intracelular

a través del intercambio sodio-calcio. El aumento de la concentración de calcio intracelular impide que el corazón se relaje de forma normal, lo que aumenta la tensión de la pared del miocardio y la presión telediastólica durante la diástole ventricular. A medida que esta situación se repite, la isquemia en la región subendocárdica empeora. Fármacos tales como la nitroglicerina, la aspirina, Ranexa (Ranolazina), etc. o la terapia quirúrgica se utilizan para tratar la angina de pecho (J. Cardiovasc Pharmacol. octubre de 2009; 54(4): 279-286. 10:1097/FJC.0b013e3181a11b9e7, J Mol Cell Cardiol. marzo de 2012; 52(3): 10.1016/j.yjmcc.2011.12.003, Trends in cardiovascular medicine 26(2016) 115-122. 10.1016/j.tcm.2015.05.006). HALE S L ET AL: "Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach", JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, Reino Unido, vol. 44, n.º 6, junio de 2008, describe un bloqueador de la corriente tardía de sodio, ranolazina, que reduce la isquemia miocárdica y los síntomas de la angina de pecho.

[Divulgación de la invención]

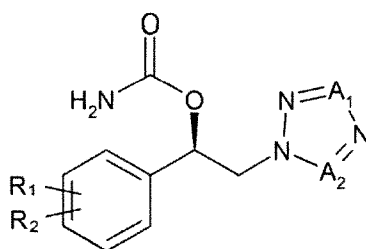
La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos, en exclusiva. Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[Problema por resolver]

Se pretende que la presente invención proporcione un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón como se define en las reivindicaciones.

También se pretende que la presente invención proporcione el uso de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio como se define en las reivindicaciones:

[Fórmula 1]



en donde,

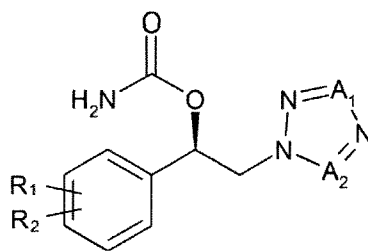
R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se define en el presente documento.

También se pretende que la presente invención proporcione el uso de un compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón como se define en las reivindicaciones.

[Solución técnica al problema]

La presente invención proporciona un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio, como se define en las reivindicaciones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en donde,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio como se define en las reivindicaciones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

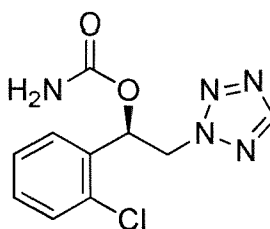
Además, la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio, como se define en las reivindicaciones, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento en la corriente tardía de sodio como se define en las presentes reivindicaciones.

En una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

En una realización de la presente invención, el halo alquilo C₁-C₈ es perfluoroalquilo. Según otra realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



Una persona con conocimientos habituales en la técnica de la síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos de carbamato de las Fórmulas 1 y 2 anteriores utilizando compuestos conocidos o compuestos que puedan prepararse fácilmente a partir de los mismos. En particular, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen en detalle en las publicaciones PCT n.º WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores.

En una realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la corriente tardía de sodio (INaL) de forma más selectiva que la corriente rápida de sodio, lo que se confirma específicamente en los ejemplos descritos posteriormente.

El compuesto de carbamato de Fórmula 1 se utiliza para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón, que incluyen el síndrome de QT3 largo, arritmia, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía

hipertrofica. De manera más específica, las enfermedades asociadas con un aumento en la corriente tardía de sodio en el corazón son, en particular, el síndrome de QT3 largo, la arritmia o la angina de pecho.

El síndrome de QT largo o síndrome LQT está causado por una disfunción de estructuras proteicas denominadas canales iónicos en las células del corazón y estructuras proteicas que modulan la actividad de los canales iónicos. Estos canales controlan el flujo de iones tales como moléculas de potasio, sodio y calcio. El flujo de estos iones dentro y fuera de las células crea la actividad eléctrica del corazón. Las anomalías en estos canales pueden ser adquiridas o heredadas.

La forma genética del síndrome del QT largo se produce cuando aparece una mutación en uno de varios genes que producen o codifican uno de los canales iónicos o moduladores de canales iónicos que controlan la repolarización eléctrica. De estos, en particular, el síndrome de QT3 largo resulta de mutaciones en el gen SCN5A. En una realización de la presente invención, los síntomas del síndrome de QT3 largo pueden seleccionarse del grupo que consiste en latidos cardíacos anómalos, desmayo posterior, convulsiones y muerte súbita.

La arritmia se refiere a cualquier ritmo cardíaco anómalo. La bradicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente lenta, mientras que la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. En la presente memoria descriptiva, se pretende que el tratamiento de la arritmia incluya el tratamiento de la taquicardia ventricular (TV), que comprende taquicardia supraventricular, por ejemplo, fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia recurrente nodular AV, taquicardia auricular y taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de excitación temprana y *torsades de pointes* (TdP). En una realización de la presente invención, los síntomas de la arritmia pueden seleccionarse del grupo que consiste en palpitaciones leves, dolor torácico, síncope y muerte súbita.

En la angina de pecho, cuando la corriente tardía de sodio aumenta en el estado miocárdico isquémico, la concentración de sodio dentro de las células aumenta, lo que conduce a un aumento de la concentración de calcio intracelular a través del intercambio sodio-calcio. El aumento de la concentración de calcio intracelular impide que el corazón se relaje de forma normal, lo que aumenta la tensión de la pared del miocardio y la presión telediastólica durante la diástole ventricular. A medida que esta situación se repite, la isquemia en la región subendocárdica se intensifica. Como se usa en el presente documento, se pretende que el tratamiento de la angina de pecho incluya el tratamiento de la angina estable, la angina inestable y la angina inducida por el ejercicio.

La dosificación de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 para la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores normalmente puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo suficiente para lograr el efecto farmacológico anterior, es decir, el efecto terapéutico como se ha descrito anteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es de 50 a 500 mg, de 50 a 400 mg, de 50 a 300 mg, de 100 a 400 mg, de 100 a 300 mg, de 50 a 200 mg o de 100 a 200 mg, basándose en la forma libre y administración una vez al día a seres humanos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante métodos convencionales usados para la administración de agentes terapéuticos, tales como administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos anteriores de la presente invención, sus sales, solvatos, hidratos y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior incluyen, de forma independiente, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, arsanilato de glicolilo, hexilresorcinato, hidravamina, bromhidrato, clorhidrato, bicarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teocato, trietioduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede incluir inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intravaginal, administración intrapulmonar, administración rectal y similares. En el caso de la administración oral, la composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede formular de manera que el agente activo esté recubierto o protegido contra la degradación en el estómago. Además, la composición puede administrarse mediante cualquier dispositivo capaz de transferir la sustancia activa a las células diana. La vía de administración puede variar dependiendo del estado general y edad del sujeto que se va a tratar, la

naturaleza de la afección de tratamiento y el principio activo seleccionado.

Una dosificación adecuada del medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención puede variar dependiendo de factores tales como el método de formulación, el método de administración, la edad, el peso corporal y el sexo de los pacientes, el proceso patológico, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y la sensibilidad de reacción, y los médicos con experiencia habitual pueden determinar y recetar fácilmente dosis que sean eficaces para el tratamiento o la profilaxis deseados. La composición farmacéutica según una realización se puede administrar en una o más dosis, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. La composición farmacéutica según una realización puede contener los compuestos de Fórmula 1 en una cantidad de 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg o 100 a 200 mg, basado en la forma libre.

El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede formular usando un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable según un método que pueda llevar a cabo fácilmente una persona de experiencia habitual en la técnica, de modo que se prepare en forma farmacéutica o se incluya en un recipiente multidosis. La formulación anterior puede ser una solución en aceite o un medio acuoso, una suspensión o una emulsión (solución emulsionada), un extracto, un polvo, gránulos, un comprimido o una cápsula y puede incluir además un agente de dispersión o estabilización. Además, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de supositorios, nebulizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes o parches cutáneos. Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar para administración a mamíferos, más preferentemente para administración a seres humanos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos y pueden ser uno o más seleccionados entre cargas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, disgregantes, edulcorantes, saborizantes, deslizantes, agentes de control de la liberación, agentes humectantes, estabilizantes, agentes de suspensión y lubricantes. Además, los vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

En una realización, las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, azúcar (p. ej., dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidón (p. ej., almidón de maíz), alditol (p. ej., manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolizado de almidón (p. ej., dextrina y maltodextrina), celulosa o derivados de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina) o mezclas de los mismos.

En una realización, los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, povidona, copovidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, goma, sacarosa, almidón o mezclas de los mismos.

En una realización, los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA o mezclas de los mismos.

En una realización, los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

En una realización, los edulcorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sucralosa, sacarina, sacarina sódica, sacarina potásica, sacarina cálcica, acesulfamo de potasio o ciclamato de sodio, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa o mezclas de los mismos.

En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sílice, dióxido de silicio coloidal, talco y similares.

En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, cera de glicéridos o mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de prevención o tratamiento, preferentemente un mamífero (tal como primates (p. ej., seres humanos), ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), más preferentemente un ser humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a reducir o eliminar la probabilidad de una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a eliminar total o parcialmente una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

[Efecto de la invención]

Los compuestos de la presente invención muestran un efecto de inhibición de la corriente tardía de sodio de manera más selectiva que la corriente rápida de sodio y, por lo tanto, muestran seguridad y diferenciación en comparación con los fármacos existentes en el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón. En consecuencia, el medicamento y la composición farmacéutica según la presente invención pueden prevenir y tratar eficazmente enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón, es decir, síndrome de QT3 largo, arritmia, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía hipertrófica.

[Breve descripción de los dibujos]

La figura 1 muestra la tasa de inhibición por concentración en cada una de la corriente rápida de sodio y la corriente tardía de sodio del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico (denominado en lo sucesivo en el presente documento "compuesto de ensayo") preparado en el ejemplo de preparación y un compuesto de control.

[Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención]

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos prácticos. Sin embargo, los siguientes ejemplos prácticos solo están destinados a ilustrar una o más realizaciones y no a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de preparación: Síntesis del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico

Se preparó éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico (el compuesto de prueba) según el método descrito en el ejemplo de preparación 50 de la publicación PCT n.º WO 2010/150946.

Ejemplo 1: Experimentos electrofisiológicos sobre el efecto inhibidor de un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón

Para confirmar el efecto del compuesto de ensayo preparado en el ejemplo de preparación anterior sobre la corriente rápida y la corriente tardía del canal de iones de sodio recombinante humano sin exposición previa Nav1.5 (hNav1.5), se utilizó la técnica de pinzamiento zonal de células completas (Journal of pharmacological and Toxicological methods 81 (2016) 251-262, 10.1016/j.vascn.2016.03.009). Para estudiar el canal nocturno Nav1.5, se usó una línea celular que expresa de forma estable SCNA5A (Gene ID: 6331, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6331>) que codifica un canal Nav1.5 humano en células HEK293.

Se utilizó un protocolo de pulsos para medir el efecto del compuesto de prueba en el canal Nav1.5 en la corriente rápida y en la corriente tardía y, de este modo, se confirmó la diferencia en el grado de inhibición del compuesto contra la corriente rápida y la corriente tardía. Ya que la corriente tardía muestra un tamaño de corriente significativamente menor que la corriente rápida, la medición se realizó después de añadir 10 µM del activador de corriente tardía de sodio veratridina a la solución externa para aumentarla. El protocolo de pulsos utiliza un protocolo que proporciona un estímulo de -15 mV durante 385 ms a una tensión de mantenimiento de -120 mV y luego regresa a una tensión de mantenimiento de -120 mV, y se midió la corriente generada con el estímulo de -15 mV (corriente rápida) y la corriente justo antes de volver a -120 mV (corriente tardía). Aplicando un protocolo de pulsos configurado de esta manera en intervalos de 10 segundos (0,1 Hz), se confirmó el efecto inhibidor del fármaco sobre la corriente rápida y la corriente tardía.

La composición de la solución externa utilizada en el experimento es la siguiente: NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 11 mM, pH 7,4 (NaOH), 280 mOsm.

La composición de la solución interna utilizada en el experimento es la siguiente: CsCl 130 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 7 mM, HEPES 5 mM, EGTA 5 mM, pH 7,2 (CsOH), 270 mOsm.

[Tabla 1]

Grado de inhibición de la corriente rápida y tardía de cada fármaco (%)

Concentración (µM)	Compuesto de ensayo		Carbamazepina		Lamotrigina	
	Rápido	Tardío	Rápido	Tardío	Rápido	Tardío
10	3,0 %	11,4 %	7,7 %	20,4 %	8,3 %	10,7 %

(continuación)

Concentración (μM)	Compuesto de ensayo		Carbamazepina		Lamotrigina	
	Rápido	Tardío	Rápido	Tardío	Rápido	Tardío
30	5,7 %	24,0 %	12,3 %	36,2 %	16,6 %	32,9 %
100	13,0 %	33,9 %	24,5 %	65,4 %	29,0 %	56,7 %
300	26,2 %	49,8 %	51,4 %	86,9 %	51,2 %	80,1 %

[Tabla 2]

5 Relación de inhibición de la corriente tardía/corriente rápida de cada fármaco

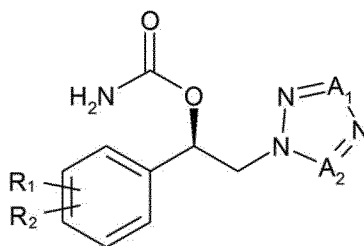
Concentración (μM)	Compuesto de ensayo	Carbamazepina	Lamotrigina
10	3,8	2,6	1,3
30	4,2	2,9	2,0
100	2,6	2,7	2,0
300	1,9	1,7	1,6

La carbamazepina y la lamotrigina, utilizados como compuestos comparativos, son conocidos por inhibir el canal de sodio del corazón. La tabla 1 muestra el grado de inhibición (%) de la corriente rápida y la corriente tardía por concentración del compuesto de prueba y los compuestos comparativos (controles) y la tabla 2 muestra la relación de inhibición de la corriente tardía/corriente rápida por concentración de cada fármaco. Según los resultados de la tabla 2, se descubrió que el compuesto de prueba inhibía la corriente tardía de sodio más selectivamente que la corriente rápida de sodio a una concentración en el intervalo de concentración eficaz del fármaco en comparación con los compuestos comparativos. Por lo tanto, el compuesto de prueba se puede utilizar para aliviar síntomas tales como el síndrome LQT3, arritmia, angina de pecho, etc., que se manifiestan por un aumento de la corriente tardía de sodio, y se puede decir que muestra seguridad y diferenciación en comparación con los fármacos utilizados como controles porque inhibe la corriente tardía de sodio de manera más selectiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carbamato de la siguiente fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón seleccionadas del grupo que consiste en síndrome de QT3 largo, arritmia, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía hipertrófica:

[Fórmula 1]

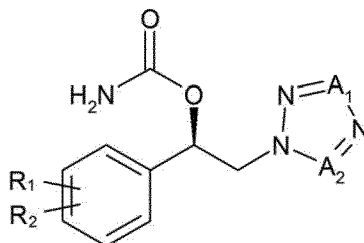


en donde,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

2. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón seleccionadas del grupo que consiste en síndrome de QT3 largo, arritmia, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía hipertrófica, que comprende un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula 1]



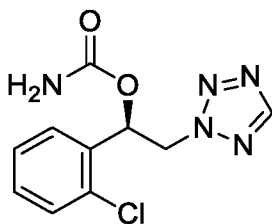
en donde,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

3. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

4. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



5. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la enfermedad asociada con un aumento de la corriente tardía de sodio en el corazón es el síndrome de QT3 largo, la arritmia o la angina de pecho.
6. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en donde el síntoma del síndrome de QT3 largo se selecciona del grupo que consiste en un latido cardíaco anómalo, desmayo posterior, convulsiones y muerte súbita.
7. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en donde el síntoma de arritmia se selecciona del grupo que consiste en palpitaciones leves, dolor torácico, síncope y muerte súbita.
8. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se va a utilizar para administración a mamíferos.
9. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde el mamífero es un ser humano.
10. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad del compuesto de carbamato de Fórmula 1 es de 50 a 500 mg basado en la forma libre para administración una vez al día.
11. El compuesto para su uso o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se va a utilizar para administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

[Figuras]

[Figura 1]

