



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 847**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05809752 .8**  
96 Fecha de presentación : **25.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1829536**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Mejorador de la insuficiencia renal.**

30 Prioridad: **25.11.2004 JP 2004-341019**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.06.2011**

73 Titular/es: **MEIJI DAIRIES CORPORATION**  
**2-10, Shin-Suna 1-chome**  
**Koto-ku, Tokyo 136-8908, JP**

72 Inventor/es: **Sato, Keisuke;**  
**Saito, Motoaki;**  
**Luu, Bang;**  
**Yamada, Masashi y**  
**Suzuki, Hiroto**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Mejorador de la Insuficiencia Renal

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto no peptídico de bajo peso molecular que mejora la disfunción renal ocasionada por la diabetes.

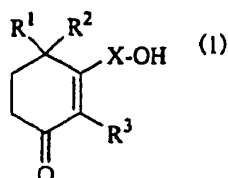
10 **Técnica Anterior**

La disfunción renal está ocasionada por nefritis aguda, diabetes, gota, efectos secundarios de medicamentos, o similares y significa una afección en la que se reduce la función filtradora del riñón y se desorganiza la circulación interna. No obstante, no existe un medicamento para tratar la disfunción renal y de este modo se ha hecho frente a ésta con la restricción de la dieta y la mejora del estilo de vida. En el caso de los pacientes con patología avanzada, se realiza diálisis o trasplante renal. La disfunción renal es una enfermedad grave con un deterioro notable de la calidad de vida (CDV) en los pacientes.

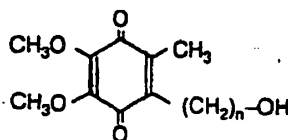
El número de pacientes que son tratados con diálisis en Japón aumenta año tras año, que es, por ejemplo, 47.978 pacientes al final de 1982, 123.925 pacientes al final de 1992, y 229.538 pacientes al final de 2002 (<http://www.maeda-hospital.org/30thNovember2003.htm>). El número de trasplantes renales es de 10.171 personas en los Estados Unidos de América, 1.749 personas en Francia, 1.768 personas en Inglaterra, y 524 personas en Japón y el trasplante renal se ha llevado a cabo en otros países de Asia. En particular, se lleva a cabo un gran número de casos de trasplante renal en China y en la India, contabilizando hasta 1.900 personas y 2.200 personas, respectivamente ([http://www.medi-net.or.jp/tcnet/tc\\_1/1\\_3.html](http://www.medi-net.or.jp/tcnet/tc_1/1_3.html)).

La disfunción renal a veces se desarrolla a partir de la diabetes, la hipertensión, o el lupus eritematoso generalizado como enfermedad causal. Particularmente, la enfermedad renal diabética está aumentando rápidamente en los últimos años a medida que aumentan los pacientes diabéticos ("*kanja*" *Shiten kara no Approach* 2004, publicado por Testa Marketing).

El documento WO 02/066023 A1 describe el uso de compuestos de la siguiente fórmula (I), donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X representa un grupo alquileo o alquilenilo C10-C20 lineal o ramificado para las complicaciones de la diabetes, tales como la neuropatía diabética.



El documento EP 0 031 727 A2 describe el uso de compuestos de fórmula:



donde n es un número entero de 4 a 22 para tratar una enfermedad isquémica tal como la apoplejía cerebral, la insuficiencia cardíaca, o la insuficiencia renal debida a lesiones vasculares hipertensivas.

**Descripción de la Invención****Problemas a ser resueltos por la Invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular que mejore la disfunción renal ocasionada por la diabetes.

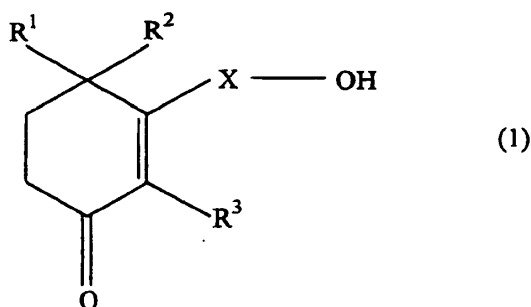
**Medios para Resolver los Problemas**

Ya se ha informado de que un alcohol de cadena larga de ciclohexenona tiene una actividad neurotrófica que promueve la supervivencia de las neuronas y el desarrollo de las neuritas (Gonzales de Aguilar et al., Brain Res (2001) 920, 65-73).

- 5 Además, se ha demostrado que el compuesto es útil como agente para el tratamiento de las complicaciones diabéticas (JP-A-2002-241270) y como agente para el tratamiento de la disuria (JP-A-2002-241271).

Ahora, como resultado de estudios exhaustivos para resolver los problemas anteriores, los autores de la presente invención han encontrado que un alcohol de cadena larga de ciclohexenona representado por la siguiente fórmula (1) mejora la disfunción renal y de este modo se ha completado la presente invención.

Es decir la invención proporciona un agente para la mejora de la disfunción renal ocasionada por la diabetes que comprende como ingrediente activo un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



- 15 donde cada uno de R¹, R², y R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y X representa un grupo alquileo o alquenileo lineal o ramificado que tiene de 10 a 28 átomos de carbono.

#### Efecto de la Invención

- 20 El compuesto representado por la fórmula (1) mejora varios parámetros de la función renal en animales modelo con disfunción renal y también es útil como agente para la prevención y/o el tratamiento de la disfunción renal. De este modo, se puede esperar que el compuesto mejore notablemente la calidad de vida (CDV) de pacientes con disfunción renal.

#### 25 Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

- En la presente invención, la disfunción renal significa una afección que está ocasionada por la diabetes, y manifiesta síntomas de disminución de la función de filtración del riñón, alteración de la circulación interna, o similares. Sus ejemplos específicos incluyen glomerulonefritis (glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis de progreso rápido, glomerulonefritis crónica, glomerulonefritis membranoproliferativa), nefritis crónica, nefritis secundaria, síndrome nefrótico, toxina urémica, insuficiencia renal (insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica), enfermedad renal diabética, lesión renal hipertensiva (nefrosclerosis), pielonefritis, riñón gotoso, nefritis intersticial, nefrosclerosis, riñón quístico múltiple, litiasis renal (litiasis urinaria, litiasis renal), tumor renal (carcinoma de célula renales, carcinoma pélvico renal), y similares.

- 35 En la fórmula anterior (1), X representa un grupo alquileo o alquenileo lineal o ramificado que tiene de 10 a 28 átomos de carbono, preferiblemente de 10 a 18 átomos de carbono. La cadena lateral del grupo alquileo o alquenileo ramificado incluye un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo de la cadena lateral incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, y similares. Entre estos, es particularmente preferible un grupo metilo. Por otra parte, la sustitución de la cadena lateral de un grupo alquileo lineal o un grupo alquenileo lineal (que significa una estructura alquénica que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono) es llevada a cabo preferiblemente en la posición 3 y/o 7. Entre estos X, es más preferible un grupo alquileo que tiene de 10 a 28 átomos de carbono, y es particularmente preferible un grupo alquileo lineal que tiene de 10 a 18 átomos de carbono. Además, R¹, R², y R³ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Es más preferible el caso en el que al menos uno de ellos representa un grupo metilo y es particularmente preferible el caso en el que R¹, R², y R³ representan cada uno un grupo metilo.

Los compuestos representados por la fórmula (1) pueden estar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos o hidratos. Pueden existir varios isómeros del compuesto representado por la fórmula (1) y estos isómeros también están incluidos en la presente invención.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (1) se puede preparar por medio de métodos conocidos. Por ejemplo, se puede producir de acuerdo con el procedimiento de producción descrito en el documento JP-A-2000-297034.

10 El compuesto representado por la fórmula (1) se puede administrar a mamíferos tales como los seres humanos a través o bien de la ruta oral o bien de la ruta parenteral, por ejemplo inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa, o un supositorio. Por otra parte, también es posible administrar el agente de la presente invención para la mejora de la disfunción renal combinado con agentes para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes y la gota. Además, el agente de la presente invención para la mejora de la disfunción renal también se puede utilizar como un agente para la prevención de la disfunción renal para pacientes de diabetes, gota, y similares.

15 Cuando se preparan preparaciones orales, el compuesto se formula en comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas u acuosas de una manera usual después de la adición de un excipiente y si fuera necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante y/o un corrector. Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina, y similares. Los ejemplos del aglutinante incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, polivinil pirrolidona, y similares.

20 Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano, pectina, y similares. Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceites vegetales endurecidos, y similares. En cuanto al colorante, se pueden utilizar los permitidos para fármacos. En cuanto al corrector, se pueden utilizar polvo de cacao, mentol, ácido aromático, aceite de pipermin, canfol, polvo de canela, y similares. Los comprimidos y los gránulos se pueden revestir con azúcar, gelatina, u otros recubrimientos según se necesite.

30 Cuando se preparan inyectables como ejemplos de la administración parenteral, se añaden un regulador del pH, un tampón, un estabilizador y/o un conservante si fuera necesario, seguido de su formulación en un inyectable subcutáneo, intramuscular, o intravenoso de una manera usual. El inyectable se puede formular en una preparación para reconstituirla inmediatamente antes de su uso mediante la carga de la disolución en un recipiente y liofilizándola para obtener una preparación sólida. Por otra parte, una sola dosis se puede cargar en un recipiente o 35 dosis múltiples se pueden cargar en un recipiente.

En el caso de los seres humanos, la dosis del compuesto de la invención en forma de medicamento se encuentra por lo común en el intervalo de 0,01 a 1000 mg/día, preferiblemente de 0,1 a 500 mg/día por adulto. La dosis diaria se administra una vez al día o en 2 a 4 porciones al día.

## 40 Ejemplos

Aunque a continuación se explicará la presente invención con referencia a los Ejemplos, la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

### 45 Ejemplo 1

A ratas SD macho de 8 semanas de edad, se les administraron intraperitonealmente 50 mg/kg de STZ (estreptozotocina, manufacturada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), induciendo de ese modo diabetes. Las ratas del modelo de diabetes se dividieron en cuatro grupos: como grupos terapéuticos, se les administró intraperitonealmente 2,4,4-trimetil-3(15-hidroxipentadecil)-2-ciclohexen-1-ona (Compuesto 1: 2, 8 mg/kg) sintetizada por medio de un método descrito en JP-A-2000-297034 una vez al día de manera continua a lo largo de 4 u 8 semanas; y como controles, se prepararon un grupo no terapéutico solo con diabetes (Control Diabético) y un grupo de control sin tratamiento. Al cabo de 4 u 8 semanas, se eliminaron el suero y ambos riñones de las ratas. El riñón derecho se almacenó en un estado congelado y el riñón izquierdo se sometió a fijación con formalina.

Se pueden observar el incremento de peso del riñón, la elevación del nivel de creatinina en suero, y el incremento de MDA en el riñón por medio de la disfunción renal ocasionada por la diabetes. En primer lugar, con respecto al peso del riñón, en las ratas a las que se administró el compuesto, se suprimió el incremento de peso del riñón la cuarta semana después de la administración de STZ y, en el caso de la administración de 8 mg/kg, éste se suprimió marcadamente la octava semana (Tabla 1).

Con respecto al nivel de creatinina en suero, en el grupo de administración de 8 mg/kg, la elevación fue suprimida marcadamente la cuarta semana y la octava semana después de la administración de STZ (Tabla 2). Con respecto a

esto, incluso en el grupo de administración de 4 mg/kg, se observó una tendencia de supresión. Con respecto al nitrógeno de la urea en suero, la elevación se suprimió marcadamente la cuarta semana después de la administración de STZ en el grupo de administración de 8 mg/kg (Tabla 3). Con respecto a MDA en riñón, el incremento se suprimió marcadamente tanto en el grupo de administración de 8 mg/kg y en el grupo de administración de 2 mg/kg (Tabla 4).

Basándose en los resultados anteriores, el compuesto es prometedor como agente para la mejora de la disfunción renal.

Tabla 1

| Peso de riñón g                                                                                      |         |                                               |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Cuatro semanas después de la administración de STZ, Ocho semanas después de la administración de STZ |         |                                               |                                               |
|                                                                                                      |         | 4 semanas después de la administración de STZ | 8 semanas después de la administración de STZ |
| Control                                                                                              |         | 1,21±0,02                                     | 1,30±0,03                                     |
| Control Diabético                                                                                    |         | 1,46±0,06*                                    | 1,51±0,05*                                    |
| Compuesto 1                                                                                          | 2 mg/kg | 1,33±0,05*                                    | 1,59±0,04*                                    |
| Compuesto 1                                                                                          | 8 mg/kg | 1,27±0,07                                     | 1,33±0,05**                                   |

\*: significativamente diferente del Control (5% o menos en comparación con el grupo de Control, p<0,05)  
 \*\*: significativamente diferente del Control Diabético (5% o menos en comparación con el grupo de Diabetes, p<0,05)

Tabla 2

| Creatinina en suero mg/dL                                                                            |         |                                               |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Cuatro semanas después de la administración de STZ, Ocho semanas después de la administración de STZ |         |                                               |                                               |
|                                                                                                      |         | 4 semanas después de la administración de STZ | 8 semanas después de la administración de STZ |
| Control                                                                                              |         | 0,865±0,088                                   | 1,335±0,058                                   |
| Control Diabético                                                                                    |         | 1,916±0,164*                                  | 2,959±0,381*                                  |
| Compuesto 1                                                                                          | 2 mg/kg | 2,354±0,254*                                  | 2,504±0,253*                                  |
| Compuesto 1                                                                                          | 8 mg/kg | 1,004±0,118**                                 | 1,836±0,228**                                 |

\*: significativamente diferente del Control (5% o menos en comparación con el grupo de Control, p<0,05)

Tabla 3

| Nitrógeno de urea en suero mg/dL                                                                     |         |                                               |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Cuatro semanas después de la administración de STZ, Ocho semanas después de la administración de STZ |         |                                               |                                               |
|                                                                                                      |         | 4 semanas después de la administración de STZ | 8 semanas después de la administración de STZ |
| Control                                                                                              |         | 28,31±1,95                                    | 33,40±1,34                                    |
| Control Diabético                                                                                    |         | 60,64±5,01*                                   | 55,03±4,23*                                   |
| Compuesto 1                                                                                          | 2 mg/kg | 51,00±3,78*                                   | 60,78±5,34*                                   |
| Compuesto 1                                                                                          | 8 mg/kg | 41,76±3,60**                                  | 53,69±2,97**                                  |

\*: significativamente diferente del Control (5% o menos en comparación con el grupo de Control, p<0,05)  
 \*\*: significativamente diferente del Control Diabético (5% o menos en comparación con el grupo de Diabetes, p<0,05)

Tabla 4

| MDA en riñón mM/g tejido                                                                                            |         |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|
| Ocho semanas después de la administración de STZ                                                                    |         |                                               |
|                                                                                                                     |         | 8 semanas después de la administración de STZ |
| Control                                                                                                             |         | 35,5±1,0                                      |
| Control Diabético                                                                                                   |         | 63,4±1,3*                                     |
| Compuesto 1                                                                                                         | 2 mg/kg | 56,1±3,2**                                    |
| Compuesto 1                                                                                                         | 8 mg/kg | 55,7±2,0**                                    |
| *: significativamente diferente del Control (5% o menos en comparación con el grupo de Control, p<0,05)             |         |                                               |
| **: significativamente diferente del Control Diabético (5% o menos en comparación con el grupo de Diabetes, p<0,05) |         |                                               |

Si bien la presente invención se ha descrito con detalle con referencia a las realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diferentes cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y del alcance de la misma.

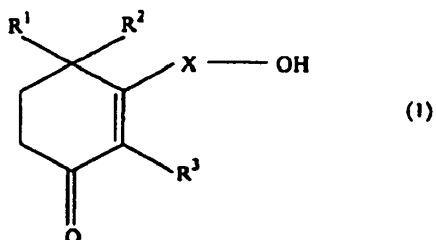
La presente solicitud está basada en la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2004-341019 presentada el 25 de Noviembre de 2004, y los contenidos se incorporan a la presente memoria como referencia.

#### 10 Aplicabilidad Industrial

El compuesto representado por la fórmula (1) es útil como un agente excelente para la mejora de la disfunción renal.

## REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso en un método para la mejora de la disfunción renal ocasionada por la diabetes que comprende como ingrediente activo un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X representa un grupo alquileo o alquenileno lineal o ramificado que tiene de 10 a 28 átomos de carbono.

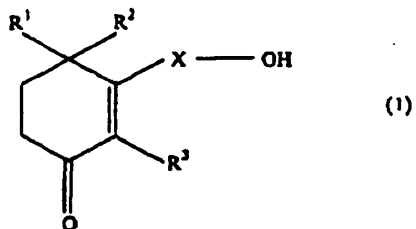
2. El agente para su uso en un método para la mejora de la disfunción renal de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es un grupo alquileo lineal que tiene de 10 a 28 átomos de carbono.

3. El agente para su uso en un método para la mejora de la disfunción renal de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es un grupo alquileo lineal que tiene de 10 a 18 átomos de carbono.

4. El agente para su uso en un método para la mejora de la disfunción renal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> es un grupo metilo.

5. El agente para su uso en un método para la mejora de la disfunción renal de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representa un grupo metilo.

6. El uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



donde cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X representa un grupo alquileo o alquenileno lineal o ramificado que tiene de 10 a 28 átomos de carbono, para la fabricación de un agente para la mejora de la disfunción renal ocasionada por la diabetes.