

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 580**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06811299 .4**
96 Fecha de presentación: **05.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1932522**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedades hepáticas que contiene un derivado de 2-amino-1,3-propanodiol como ingrediente activo**

30 Prioridad:
07.10.2005 JP 2005295478

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2012

73 Titular/es:
**Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:
**KANEKO, Takashi;
KOBAYASHI, Eiji y
YASUE, Tokutarou**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 580 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

Agente terapéutico para enfermedades hepáticas que contiene un derivado de 2-amino-1,3-propanodiol como ingrediente activo.

5 La presente invención se refiere a un nuevo agente terapéutico para tratar enfermedades del hígado, que contiene, como ingrediente activo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, compuesto que actúa como agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable.

10 Una enfermedad del hígado, la hepatitis, puede estar ocasionada por virus, alcohol y fármacos o drogas. Entre las hepatitis de diferente etiología la hepatitis viral es la más común. La hepatitis viral está ocasionada por virus de la hepatitis que infectan el hígado. En particular, se sabe que la hepatitis B y la hepatitis C conducen, no solamente a insuficiencia hepática aguda, sino también a cirrosis hepática y cáncer de hígado en una proporción significativamente alta (Documentos no patentes, 1 y 2). De las más de 40.000 muertes que cada año resultan de cáncer de hígado y de cirrosis hepática en Japón, aproximadamente el 70% están infectadas con virus de la hepatitis C y aproximadamente el 20% con virus de la hepatitis B (Documento no patente, 3).

15 En los últimos años han sido descubiertos extensamente agentes terapéuticos para el tratamiento de las hepatitis B y C. No obstante, incluso la lamivudina, uno de los agentes terapéuticos más prometedores para el tratamiento de la hepatitis B, no es eficaz en una extensión que elimine el virus de la hepatitis B (HBV) de la totalidad de los pacientes (Documento no patente, 4). Aun cuando la introducción de interferones (IFN) ha producido avances recientes en el tratamiento de la hepatitis C, la terapia de combinación de preparaciones de IFN y ribavirina no es suficientemente eficaz (Documento no patente, 5). A pesar del progreso de agentes terapéuticos convencionales, 20 muchas personas infectadas constantemente con los virus todavía están necesitadas de tratamiento, dado que las hepatitis persistentes pueden conducir a cirrosis hepática y, en último lugar, a carcinoma de la célula hepática.

25 Recientemente, la hepatitis viral ha sido reconocida como una interacción inmunológica incompleta entre el huésped y los virus, sin eliminación viral. (Documento no patente, 6). Se opina actualmente que los virus dañan las células del hígado sin lesionarlas directamente, sino como resultado de respuestas inmunitarias en las que las células inmunitarias del huésped tales como las células T citotóxicas, eliminan y destruyen las células del hígado infectadas. El tratamiento ideal de la hepatitis viral es, como es lógico, la eliminación del virus. Como en la hepatitis C, la carga viral no es necesariamente función de la gravedad de la inflamación de la hepatitis B.

30 Los portadores asintomáticos del HBV no tienen inflamación del hígado a pesar de llevar una carga viral alta. Cuando la eliminación del virus es imposible, otra opción es la de mantener a los pacientes en el estado de portadores asintomáticos del HBV en el que el virus sobrevive pero no causa inflamación. La presente invención proporciona compuestos que evitan el comienzo de la inflamación del hígado por supresión de la activación de las células T.

35 Derivados del 2-amino-1,3-propanodiol son compuestos ya descritos (Documentos de patentes, 1 y 2) y se sabe que son útiles como inmunosupresores. No obstante, no existen estudios ni informes previos que demuestren su uso contra enfermedades del hígado o que sugieran su eficacia para suprimir la inflamación hepática.

Documento no patente, 1: Annu Rev. Biochem. 56: 651 (1987)

Documento no patente, 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 6547 (1990)

Documento no patente, 3: Sogo Rinsyo, 54: 449 (2005)

Documento no patente, 4: N. Engl. J. Med., 348: 848 (2003)

40 Documento no patente, 5: N. Engl. J. Med., 347: 975 /2002)

Documento no patente, 6: J. Clin. Invest., 99: 1472 (1997)

Documento de patente, 1 WO 2003/029184

Documento de patente, 2: WO 2003/029205.

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de enfermedades del hígado.

50 Los presentes solicitantes han ideado la presente invención basada en el descubrimiento de que el compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, compuesto que actúa como agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, así como sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables, puede utilizarse como agente terapéutico eficaz para enfermedades del hígado.

Por consiguiente, la presente invención concierne a lo siguiente:

- 1) El compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol para usar en el tratamiento de la enfermedad del hígado
- 5 2) El compuesto para usar en el tratamiento de la enfermedad del hígado según el apartado 1), en el que el compuesto es el hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol y uno de sus hidratos.
- 3) El compuesto para usar en el tratamiento de la enfermedad del hígado según el apartado 1) ó 2) anterior, en el que la enfermedad del hígado es hepatitis, hígado graso, insuficiencia hepática tóxica, cirrosis hepática o una enfermedad del hígado asociada con las diabetes
- 10 4) Uso del 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento para tratar la enfermedad del hígado.
- 5) El uso según el apartado 4) anterior, en el que el compuesto es el hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o uno de sus hidratos.
- 15 6) El uso según el apartado 4) ó 5) anterior, en el que la enfermedad del hígado es hepatitis, hígado graso, insuficiencia hepática tóxica, cirrosis hepática o una enfermedad del hígado asociada con las diabetes.

Según la presente invención se proporciona 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol para usar en el tratamiento de enfermedades del hígado, compuesto que actúa como agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, y una de sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptable. Según la presente invención se proporciona también el compuesto según se describe anteriormente, para usar en el tratamiento de hepatitis, hígado graso, insuficiencia hepática tóxica, cirrosis hepática, enfermedades asociadas con las diabetes y otras enfermedades del hígado.

La Fig. 1 es un gráfico que muestra el efecto inhibitorio de KRP-203 sobre la elevación del nivel de ALT inducido por Con-A (p: ensayo PLSD de Fisher).

25 La Fig. 2 muestra microfotografías que ponen de manifiesto el efecto inhibitorio de KRP-203 sobre la infiltración, inducida por Con A, de células inflamatorias en el hígado y la necrosis de los hepatocitos inducida por Con A (tinción con hematoxilina-eosina, X100) (A: Testigo; B: KRP-203 administrado en una dosis de 1 mg/kg).

La Fig.3 muestra microfotografías que ponen de manifiesto el efecto inhibitorio de KRP-203 sobre la infiltración en el hígado de células T CD4⁺ inducida por Con A, (inmunotinción con anticuerpo anti-CD4, X200) (A: Testigo; B: KRP-203 administrado en una dosis de 1 mg/kg).

30 El compuesto de la presente invención es un nuevo agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención incluyen sales de adición de ácido tales como hidrocloreuros, hidrobromuros, acetatos, trifluoroacetatos, metanosulfonatos, citratos y tartratos.

Ejemplos específicos de la presente invención incluyen el 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o su hidrocloreuro.

35 El compuesto de la presente invención está descrito en el documento WO 03/029205 y puede ser producido mediante los métodos descritos en esta publicación

El compuesto de la presente invención y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables, son eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades de órganos, en particular enfermedades del hígado.

40 El compuesto de la presente invención puede ser administrado o bien sistémicamente, o bien localmente, y tanto por vía oral como por vía parenteral. Si bien la forma farmacéutica del compuesto pueda variar dependiendo de su naturaleza, es decir, si está en la forma de base libre o en la forma de una sal o un hidrato, el compuesto se formula típicamente en formas farmacéuticas para administración oral o parenteral. Específicamente, el compuesto puede mezclarse con vehículos, excipientes, aglutinantes o diluyentes, farmacéuticamente aceptables, para preparar gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, suspensiones o soluciones.

45 Aun cuando la dosis clínica del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo de sus aplicaciones, o del peso, edad y condiciones de los pacientes que reciben el tratamiento, el compuesto se administra, típicamente, en una dosis única de 0,01 a 100 mg/paciente y más preferiblemente, en una dosis única de 0,1 a 5 mg/paciente, una a tres veces al día.

Ejemplos

La presente invención será descrita ahora con detalle con referencia a ejemplos. Aun cuando los ejemplos que siguen describen el hidrocloreto de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol (al que se hace referencia en lo sucesivo como "KRP-203"), una de las sales del compuesto según la presente invención, estos ejemplos no están destinados en modo alguno, a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Efecto inhibitorio de la inflamación inducida por concanavalina A.

Ratones macho BALB/c de 8 a 12 semanas de edad, fueron adquiridos de Charles River, Japón. La concanavalina A (a la que se alude en lo sucesivo como "Con A") se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (PBS). 0,2 ml de esta solución se inyectó por vía intravenosa a los animales para administrar 40 mg/kg de Con A. KRP-203 suspendido en agua destilada se administró por vía oral en una dosis de 0,1 mg/10 g de peso 24 horas antes de la administración de Con A. Los animales fueron sacrificados 24 horas después de la administración de Con A y se midió la actividad de las transaminasas del suero. Asimismo, el hígado fue sometido a perfusión con 30 ml de PBS-EDTA al 0,1% para recoger el infiltrado hepático (Eur. J. Immunol., 17: 37, 1987). Para evitar la contaminación de la sangre periférica con linfocitos, los primeros 2,5 ml de PBS-EDTA al 0,1% recogidos fueron desechados. Las células recogidas fueron sometidas a tinción con anticuerpo anti-CD4, anticuerpo anti-CD8, anticuerpo anti-CD3, anticuerpo anti-CD45/B220, anticuerpo anti-CD11b, y anticuerpo anti-Ly-49C. y sometidas a recuento con Calibur de FACS

Se prepararon muestras para análisis histológico como sigue. El hígado fue fijado en formalina al 10%, incrustado en parafina y seccionado. Las secciones resultantes fueron teñidas con hematoxilina-eosina y observadas para determinar la infiltración de células. El tejido fue congelado también en nitrógeno líquido en TissueTek, seccionado en Cryostat y fijado en acetona. Las secciones resultantes fueron sometidas a inmunotinción con anticuerpo CD4 anti-ratón, anticuerpo de IgG anti-rata biotinilado y estreptavidina-alexa 488, y observadas para determinar la infiltración de células T CD4⁺.

Resultados

Se midió la actividad de ALT en el modelo de hepatitis inducida por Con A y los resultados están expuestos en la Tabla 1. La Fig. 1 muestra los niveles de ATL en el suero, medidos 24 horas después de la administración de Con A. Se administró a los animales por vía oral KRP-203, 24 horas antes de la administración de Con A. Cuando la inflamación del hígado está inducida por Con A, el nivel de ATL es elevado, lo que indica lesión del hígado.

La administración previa de 0,1 mg/kg y 1 mg/kg de KRP-203 suprimió significativamente la elevación de los niveles de ALT. Asimismo se observó una tendencia de supresión en el grupo al que se había administrado una dosis baja, 0,01 mg/kg.

Los tipos y los números de células que habían infiltrado el hígado se muestran en la Tabla 1. El número total de células infiltradas había disminuido 50%, aproximadamente, en el grupo que había recibido KRP-203. La supresión de la infiltración de células T CD3⁺ y CD4⁺ y de células B B220⁺, fue particularmente importante en este grupo. La supresión de la infiltración de células T CD8⁺ y de células T-NK fue menor. La infiltración de células NK y de monocitos resultó poco afectada.

Tabla 1: Tipos y números de las células infiltradas en el hígado

Número de células (x 10 ⁵)	Testigo	KRP-203 1 mg/kg
Células totales	31,8 ± 8,4	16,3 ± 3,5*
CD4 ⁺	2,97 ± 0,99	0,93 ± 0,33*
CD8 ⁺	3,92 ± 0,96	2,53 ± 0,64
CD3 ⁺ NK-	8,24 ± 2,30	2,29 ± 0,53*
NK ⁺ CD3-	0,51 ± 0,24	0,40 ± 0,24
B220 ⁺	6,24 ± 2,06	2,06 ± 0,21*
CD11b ⁺	10,72 ± 4,36	8,47 ± 2,75

Los aspectos histológicos del hígado se muestran en las Figs 2 y 3, La infiltración de monocitos y de leucocitos polimorfonucleares inducida por Con A, así como conglomerados de regiones de necrosis, se observaron en el hígado del grupo sin tratar. También se observó en este grupo vacuolación de hepatocitos (Fig. 2A). No se observó infiltración importante de monocitos ni cambios necróticos importantes en el hígado de los ratones tratados con KRP-203 (Fig. 2B). La inmunotinción de células T CD4⁺ puso de manifiesto una infiltración importante de células T CD4⁺ en el grupo testigo (Fig.3A), pero no se apreció infiltración en el grupo tratado con KRP-203 (Fig. 3B).

Estas observaciones indican que el compuesto KRP-203 evita el comienzo y la propagación de la inflamación, por supresión de la infiltración de células T en el hígado y que, por tanto, puede utilizarse para la prevención y el tratamiento de la hepatitis.

10 Ejemplo 2

Ejemplo de formulación: Formulación de cápsulas (una cápsula)

Composición:

Compuesto (KRP-203)	0,1 mg
15 D-manitol	247,5 mg
Estearato magnésico	2,5 mg

Específicamente, el compuesto se mezcló con D-manitol. Después se incorporó estearato magnésico con esta mezcla para formar un polvo mezclado. El polvo mezclado resultante se introdujo en una cápsula para obtener una formulación de cápsulas.

20 Como se ha expuesto, se ha demostrado que el compuesto de la presente invención previene la iniciación y propagación de la inflamación del hígado en el modelo de hepatitis inducida por Con A, por supresión de la infiltración y acumulación de células T en el hígado. Por tanto, el compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol así como sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables, son útiles como agente terapéutico para enfermedades del hígado.

25 Se ha descrito además en esta memoria que al lado de enfermedades del hígado el compuesto de la presente invención es eficaz contra enfermedades de otros órganos cuya patología implica, principalmente, linfocitos activados. Entre estas enfermedades se encuentran enfermedades renales tales como la nefritis glomerular y los trastornos de túbulo intersticial, enfermedades vasculares tales como la arteriosclerosis, otras lesiones autoinmunitarias de órganos (hepatitis tales como la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis biliar primaria, pancreatitis
30 tales como la diabetes dependiente de insulina, tiroiditis tal como la enfermedad de Basedow y la enfermedad de Hashimoto, nefritis, esclerosis múltiple y miastenia gravis), y lesiones de órganos renales y cardiacas asociadas con daño de reperusión isquémica. Se ha descrito, además, en esta memoria que el compuesto de la presente invención es eficaz también contra enfermedades ocasionadas por la activación de linfocitos durante la infección. Son ejemplos de tales enfermedades la miocarditis viral; las nefritis y el síndrome del choque tóxico asociado con
35 infección por estafilococos; nefritis, síndrome del choque tóxico y psoriasis asociados con infección por estreptococos; infección de Yersinia y enfermedad de Kawasaki.

Por consiguiente, el compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables descritos en esta memoria, son útiles como agente terapéutico para diversas enfermedades de órganos, en especial enfermedades del hígado.

REIVINDICACIONES

- 1.- El compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable, de uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado.
- 5 2.- El compuesto de uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es el hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o uno de sus hidratos.
- 3.- El compuesto de uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la enfermedad del hígado es hepatitis, hígado graso, insuficiencia hepática tóxica, cirrosis hepática o una enfermedad del hígado asociada con diabetes.
- 10 4.- Uso de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento para tratar la enfermedad del hígado
- 5.- El uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto es el hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o uno de sus hidratos.
- 15 6.- El uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que la enfermedad del hígado es hepatitis, hígado graso, insuficiencia hepática tóxica, cirrosis hepática o una enfermedad del hígado asociada con diabetes.

FIG. 1

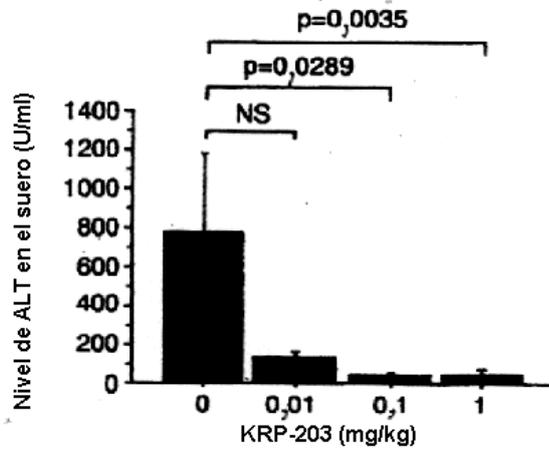


FIG. 2

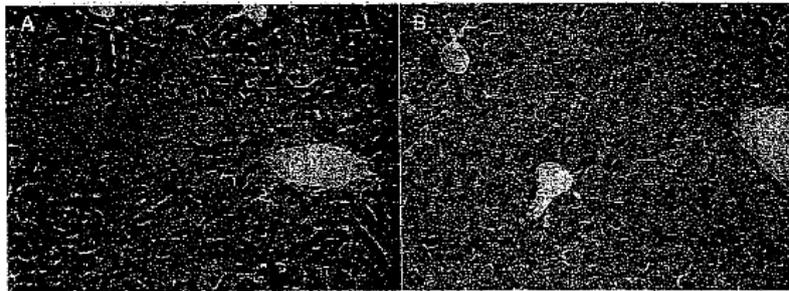


FIG. 3

