

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 271**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06834797 .0**

96 Fecha de presentación: **15.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1961420**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54

Título: **Agente para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda**

30

Prioridad:

16.12.2005 JP 2005362579

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73

Titular/es:

**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD (50.0%)
35 HIGASHISOTOBORICHO HIGASHI-KU
NAGOYA-SHI AICHI 461-8631, JP y
HIROSAKI UNIVERSITY (50.0%)**

72

Inventor/es:

**YAGIHASHI, SOROKU;
OGASAWARA, SAORI;
HIBI, CHIHIRO y
KATO, NORIAKI**

74

Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 271 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 para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Campo de la técnica

La presente invención se refiere al uso de nuevos medicamentos de derivados de hidantoína que se conocen como los ARI (del inglés, *acute renal impairment or injury*) según se definen en las reivindicaciones.

Antecedentes de la técnica

Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debida a traumas, quemaduras, pancreatitis, sepsis, o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y el síndrome de Crush son enfermedades inflamatorias, y el fallo circulatorio isquémico se inicia por la persistencia o agravamiento de citocinemia inflamatoria. Como resultado, tiene lugar un daño en órgano vital y una lesión en tejido, que provoca la insuficiencia renal aguda. Es decir, la enfermedad anteriormente mencionada está involucrada en el pronóstico vital y, corrientemente, compromete de forma significativa la calidad de vida del paciente y se teme que muestre una proporción de mortalidad muy alta. Con referencia al tratamiento del aumento en gravedad de la enfermedad, se han realizado terapia con grandes dosis de hormonas esteroideas con el propósito de inhibir la producción de citocina inflamatoria y farmacoterapia como la terapia anticoagulante con el propósito de la mejora de la circulación periférica general. De forma alternativa, se han realizado la terapia de purificación aguda de la sangre, la terapia de apoyo renal continuo, y el intercambio de plasma con el fin de eliminar la sustancia causante. Sin embargo, todavía no hay una terapia para mejorar el pronóstico del paciente ni el pronóstico vital y que la proporción de mortalidad no sea elevada.

Además, como terapia para pacientes con fallo orgánico terminal final tal como la cirrosis hepática, por todo el mundo se han realizado trasplantes de órganos tal como el trasplante de hígado, pero la gestión pos-operatoria después del trasplante ha sido un problema importante. En estas circunstancias, se han mejorado los resultados del trasplante mediante varios agentes inmunodepresores nuevos. Sin embargo, por ejemplo, en el trasplante de hígado, la reperfusión pos-isquémica después del trasplante puede conducir a insuficiencia renal aguda. La frecuencia de la hemodiálisis está en el intervalo de 2 a 21%, y se dice que la proporción de mortalidad en casos de diálisis es elevada.

Por estas razones, es un ferviente deseo la aparición de un fármaco eficaz y seguro contra la insuficiencia renal aguda que está causado por la persistencia o agravamiento del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debida a trauma, quemaduras, pancreatitis, sepsis o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y el síndrome de Crush. Además, en el trasplante de órganos es un ferviente deseo la aparición de un fármaco que impida o reduzca el desarrollo de la insuficiencia renal aguda, que es la complicación de un pos-trasplante.

En cuanto a la (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida que fue descubierta por el presente solicitante, su desarrollo para neuropatía diabética está evolucionando como un compuesto que tiene potentes efectos inhibidores aldosa-reductasa y que es muy segura incluso cuando se toma a lo largo de un período prolongado.

En cuanto al derivado de hidantoína que incluye (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida, el empleo en neuropatía diabética se describe en la solicitud de patente japonesa, abierta a consulta por el público, JP-A nº 61-200991, el empleo en trastornos de la circulación se describe en JP-A nº 4-173791, el empleo en varias enfermedades que cursan con envejecimiento se describe en JP-A nº 6-135968, el empleo en retinopatía diabética simple se describe en JP-A nº 7-242547, el empleo en queratopatía diabética se describe en JP-A nº 8-231549, el empleo en maculopatía diabética se describe en WO 2005/072066, y el empleo en retinopatía diabética grave se describe en WO 2005/079792. Sin embargo, no se ha informado de la eficacia de los derivados de hidantoína para uso de un agente en la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

JP-A nº 61-200991 (Documento de patente 1)

JP-A nº 4-173791 (Documento de patente 2)

JP-A nº 6-135968 (Documento de patente 3)

JP-A nº 7-242547 (Documento de patente 4)

JP-A nº 8-231549 (Documento de patente 5)

WO 2005/072066 (Documento de patente 6)

WO 2005/079792 (Documento de patente 7)

El artículo "Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapie" de Robert W. Schrier et al., publicado en Journal of Clinical Investigation, vol. 114, n° 1, julio 2004, describe que el tratamiento de la insuficiencia renal aguda supone terapia de reemplazo renal y varias terapias de combinación con agentes vasodilatadores o agentes antiinflamatorios. Sin embargo, este artículo no describe una terapia para mejorar el pronóstico del paciente ni el pronóstico vital.

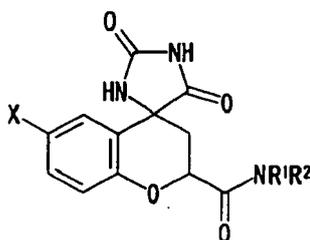
Problemas que resolverá la invención

La presente invención se logró en vista de las anteriores situaciones, y un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente preventivo o terapéutico contra la insuficiencia renal aguda. Particularmente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico eficaz contra la insuficiencia renal aguda que sea originada por la persistencia o agravamiento del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debido particularmente a trauma, quemaduras, pancreatitis, sepsis, o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y síndrome de Crush; o complicaciones pos-trasplante.

Medios para resolver los problemas

En primer lugar, los autores de la presente invención desarrollaron un modelo experimental de insuficiencia renal aguda (en adelante denominado presente modelo experimental). En el animal del presente modelo experimental, la creatina cinasa (CK), el nitrógeno procedente de urea (BUN) y la creatinina en sangre habían aumentado significativamente y el animal presentaba un estado de insuficiencia renal aguda que clínicamente necesita diálisis renal. Posteriormente, los autores de la presente invención evaluaron (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida (nombre genérico: Fidarestat) para mostrar la eficiencia de derivados de hidantoína que usan los presentes modelos experimentales. Como resultado, se encontró que se reducía el incremento de CK, BUN y creatinina en sangre y se suprimía completamente la aparición de insuficiencia renal aguda en el grupo administrado con Fidarestat (el grupo con reperusión de la isquemia y administrado con Fidarestat).

Es decir, la presente invención es un agente que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula general:



en donde X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R1 y R2 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con un átomo de nitrógeno ligado a ellos, u opcionalmente otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros, para uso en la prevención o en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Aquí, el átomo de halógeno de X es, preferiblemente, un átomo de flúor. Además, como grupo alquilo C1-6, es preferible un grupo alquilo C1-3 y, preferiblemente, se prefiere un grupo metilo. Un ejemplo preferible de compuesto es la (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida.

Ejemplos de insuficiencia renal aguda incluyen insuficiencias renales agudas resultantes de isquemia o de reperusión de la isquemia. Es decir, pueden ejemplificarse la insuficiencia renal aguda que es causada por la persistencia o agravamiento del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debido particularmente a trauma, quemaduras, pancreatitis, sepsis, o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y síndrome de Crush; o las complicaciones pos-trasplante.

Efectos de la invención

La presente invención sienta las bases del camino para la terapia con fármacos en la prevención o tratamiento de insuficiencia renal aguda, particularmente la insuficiencia renal aguda resultante de isquemia o reperusión por isquemia, es decir, la insuficiencia renal aguda que es causada por la persistencia o agravamiento del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debido particularmente a trauma, quemaduras, pancreatitis, sepsis, o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y síndrome de Crush; o las complicaciones pos-trasplante. Además, la presente invención no causa problemas desde un punto de vista de seguridad y proporciona un agente terapéutico que puede administrarse durante un largo periodo de tiempo.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

A continuación se explicará la presente invención con mayor detalle.

El derivado de hidantoína de acuerdo con la reivindicación 1 puede administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, líquidos o jarabes, o puede administrarse parenteralmente, en forma de inyectables, infusiones o supositorios que se conformaron mediante técnicas de fabricación farmacéutica convencionales. Para la fabricación farmacéutica, en el caso de formulaciones sólidas, pueden usarse excipientes farmacéuticamente aceptables como almidón, lactosa, azúcar blanco purificado, glucosa, celulosa cristalina, carboxicelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, fosfato cálcico, estearato de magnesio, goma arábiga y otros por el estilo y, si es necesario, pueden incorporarse lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes de revestimiento, agentes colorantes y otros por el estilo. Además, en el caso de formulaciones líquidas, pueden usarse estabilizantes, solubilizantes, agentes de suspensión, emulsionantes, soluciones tampón, preservantes y otros por el estilo. La dosis es diferente dependiendo de los síntomas, edad, métodos de administración, formas de dosificación y otros por el estilo y, en el caso normal, es preferible que el compuesto descrito anteriormente sea administrado a un adulto en un intervalo de 0,5 a 300 mg, preferiblemente 1 a 150 mg por día en términos del presente compuesto durante días consecutivos, una o varias veces al día.

Las formulaciones de la presente invención anteriormente descritas son para uso en la prevención o tratamiento de insuficiencia renal aguda. Cuando las condiciones patológicas responsables de la insuficiencia renal aguda son ejemplificadas, los ejemplos de las mismas incluyen síndrome de respuesta inflamatoria generalizada causado por un trauma, síndrome de respuesta inflamatoria generalizada causado por quemaduras, síndrome de respuesta inflamatoria generalizada causado por pancreatitis, síndrome de respuesta inflamatoria generalizada causado por sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria generalizada causado por infección, síndrome de coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico, trastorno oclusivo arterial periférico, arterioesclerosis obliterante; y síndrome de Crush; o las complicaciones pos-trasplante. El producto fármaco de la presente invención es especialmente eficaz en la insuficiencia renal aguda que es causada por la persistencia o agravamiento de estas condiciones.

Ejemplos

Ejemplo de Ensayo 1:

Efecto de Fidarestat en el daño renal en ratones con reperusión de la isquemia

1. Material y métodos de ensayo farmacológico

En el experimento se usaron ratones (Wild) C57BL/6 machos de dieciséis a veinte semanas de edad. Los ratones se dividieron en 4 grupos que se designaron como grupo de actividad falsa (grupo de control normal), grupo de actividad con isquemia (grupo de control con reperusión de la isquemia), grupo de actividad con isquemia + administración de 40 mg de Fidarestat/kg (grupo con reperusión de la isquemia + administración de 40 mg de Fidarestat/kg) y grupo de actividad con isquemia + administración de 150 mg de Fidarestat/kg (grupo de actividad con reperusión de la isquemia + administración de 150 mg de Fidarestat/kg), respectivamente, en su dieta se mezclaron 40 ó 150 mg de Fidarestat/kg/día y se administró a los grupos de actividad con isquemia + administración de Fidarestat 7 días antes de la actividad con isquemia.

El flujo sanguíneo plantar en estos ratones se midió con un caudalímetro de la sangre por láser bajo anestesia con isoflurano y después se hizo la incisión en el abdomen. La aorta abdominal se expuso bajo un microscopio estereoscópico y el pinzado se realizó en la parte distal a la bifurcación de la arteria renal. Además, también se pinzó la arteria ilíaca común derecha y, por último, se pinzó la arteria femoral derecha. Después, se cerró el abdomen. El tiempo de comienzo de la isquemia se estableció en el momento en que se pinzó la arteria femoral. Desde el momento de comienzo de la isquemia, el flujo sanguíneo plantar se midió con un caudalímetro de la sangre por láser y se confirmó la isquemia. El pinzado se liberó según el orden de arteria femoral derecha, arteria ilíaca común derecha y aorta abdominal en 3 horas desde que se llevó a cabo el comienzo de la isquemia y la reperusión. En ese momento, se confirmó el estado de reperusión con el caudalímetro de la sangre por láser. El tiempo de reperusión se estableció en el momento en que se liberó el pinzado de la aorta. La reperusión se realizó durante 24 horas y se observó el estado general. Después, la sangre del corazón se recogió del atrio derecho bajo anestesia con isoflurano. La sangre recogida del corazón se mezcló con heparina y se centrifugó a 3.000 x g. Después, en dicho lugar de allí se recogió el sobrenadante, que se congeló para conservación a -80 grados C para usar en un ensayo serológico para CK, BUN, creatinina y otros por el estilo.

2. Resultados

Se observó parálisis en ratones con reperusión de la isquemia a los que no se administró el fármaco (grupo de control con reperusión de la isquemia). Los niveles de creatinina cinasa, nitrógeno procedente de la urea (BUN) y creatinina en sangre se vieron significativamente incrementados en comparación con el grupo de control normal y los ratones fueron presentados con estado de insuficiencia renal aguda que requiere clínicamente diálisis renal. Por

otra parte, en el grupo con reperfusión de la isquemia/administración de 40 mg de Fidarestat/kg y el grupo con reperfusión de la isquemia/administración 150 mg de Fidarestat/kg, el incremento de CK en sangre se redujo. Además, el incremento de BUN y creatinina en sangre se redujo al nivel de grupo de control normal, y así el comienzo de fallo renal agudo se suprimió completamente.

5

Tabla 1

Media \pm SEM (desviación estándar de la media), n=4

	CK (ui/l)	BUN (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Grupo de control normal	330 \pm 100	26 \pm 2	0,13 \pm 0,02
Grupo de control con reperfusión de la isquemia	187615 \pm 77324	120 \pm 33	0,44 \pm 0,07
Grupo con reperfusión de la isquemia/administración de 40 mg de Fidarestat/kg	6978 \pm 4904	40 \pm 11	0,12 \pm 0,01
Grupo con reperfusión de la isquemia/administración de 150 mg de Fidarestat/kg	2348 \pm 530	31 \pm 1	0,10 \pm 0,01

Ejemplo de Ensayo 2:

Efecto de Fidarestat en el daño renal en ratones con inflamación inducida por LPS

10 1. Material y métodos del ensayo farmacológico

En el experimento se usaron ratones CD-1 machos de ocho semanas de edad. Los ratones se dividieron en 3 grupos de grupo de control normal (grupo de fármaco y no administración de LPS), grupo de control LPS (grupo de no administración de fármaco/administración de LPS) y grupo de LPS/administración de Fidarestat (grupo de LPS y administración de Fidarestat).

15 En primer lugar, se administraron 10 mg de Fidarestat/kg (que se preparó con una solución de agente solubilizante) en la vena caudal del grupo de administración con Fidarestat y la solución de agente solubilizante se administró en la vena caudal del grupo de no administración de fármaco. Después de 5 minutos, se prepararon Lipopolisacáridos (LPS de *Escherichia Coli*; 0111: B4 Sigma) con una solución salina fisiológica, que se administró de forma intraperitoneal al grupo de administración de LPS a una concentración de 2 mg/kg y se administró de forma intraperitoneal una solución salina fisiológica al grupo de no administración de LPS. Después de 24 horas, cada uno de los grupos de ratones fue anestesiado mediante inhalación de éter y la sangre se recogió de la vena abdominal usando una jeringuilla heparinizada. Después, se llevó a cabo la centrifugación bajo las siguientes condiciones: a 4 grados C, a 1.000 x g, durante 10 minutos. Después se recogió plasma. Se midió el nitrógeno procedente de urea en la sangre (BUN) y creatinina usando un autoanalizador (Hitachi). A este respecto, como agente solubilizante se usó NMDG (N-metil-D-glucamina).

25 2. Resultados

30 Como se muestra en la Tabla 2, los ratones del grupo de control con LPS tenían elevados niveles de BUN y creatinina en comparación con los del grupo normal de control. Por otra parte, se observaron bajos niveles de BUN y creatinina en ratones del grupo con LPS/administración de Fidarestat. Se asume que el ratón con inflamación inducida por LPS muestra condiciones patológicas clínicamente similares al daño renal que es causado por el agravamiento de la respuesta inflamatoria generalizada debido a sepsis, y se demostró que Fidarestat era eficaz en la deficiente función renal en el modelo con inflamación inducida por LPS.

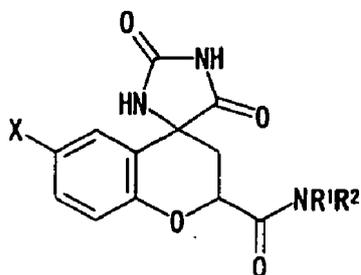
Tabla 2

Media \pm SEM (desviación estándar de la media)

	BUN (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Grupo de control normal (n=9)	24,4 \pm 1,1	0,048 \pm 0,004
Grupo de control con LPS (n=10)	32,0 \pm 6,0	0,076 \pm 0,004
Grupo con LPS/ administración de Fidarestat (n=7)	24,3 \pm 2,2	0,067 \pm 0,003

REIVINDICACIONES

1.- Un agente que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula general:



5 en donde X representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R1 y R2 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6 opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con un átomo de nitrógeno ligado a ellos, u opcionalmente otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros, para uso en la prevención o en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

2.- El agente para uso en la prevención o tratamiento de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la insuficiencia renal aguda es que resulta de isquemia o de reperfusión de la isquemia.

10 3.- El agente para uso en la prevención o tratamiento de insuficiencia renal aguda de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la insuficiencia renal aguda es la causada por la persistencia o agravamiento del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada debida a trauma, quemaduras, pancreatitis, sepsis o infección; síndrome de coagulación intravascular diseminada; fallo multiorgánico; trastorno oclusivo arterial periférico; arterioesclerosis obliterante; y síndrome de Crush; o las complicaciones pos-trasplante

15 4.- El agente para uso en la prevención o tratamiento de la insuficiencia renal aguda de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida.