

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 800**

51 Int. Cl.:

C07C 57/30 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

C07C 51/353 (2006.01)

C07C 51/36 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2010 E 10771941 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2427417**

54 Título: **Salas de ácido 3-pentilfenilacético y usos farmacéuticos de las mismas**

30 Prioridad:

04.05.2009 US 175215 P

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

06.02.2014

73 Titular/es:

**PROMETIC BIOSCIENCES INC. (100.0%)
531, boulevard des Prairies, Edifice 15
Laval, Québec H7V 1B7 , CA**

72 Inventor/es:

**ZACHARIE, BOULOS;
PENNEY, CHRISTOPHER;
GAGNON, LYNE;
BIENVENU, JEAN-FRANÇOIS;
PERRON, VALÉRIE y
GROUX, BRIGITTE**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 441 800 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

Sales de ácido 3-pentilfenilacético y usos farmacéuticos de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales de ácido 3-pentilfenilacético y a sus usos farmacéuticos. Más particularmente, la invención se refiere a una sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético, a un procedimiento para su preparación, a composiciones que comprenden la misma y a su uso para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y estados en sujetos.

Antecedentes de la invención*Trastornos sanguíneos*

La hematopoyesis (hema = sangre) se refiere al procedimiento de formación, desarrollo y diferenciación de todos los tipos de células sanguíneas. Todos los componentes de la sangre celulares se derivan de células madre hematopoyéticas, incluyendo leucocitos y eritrocitos. Los leucocitos o glóbulos blancos (WBC) son las células del sistema inmunitario que defienden al organismo tanto contra enfermedad infecciosa como contra materiales foráneos. Los eritrocitos son las células en forma de disco, biocóncavas, no nucleadas que contienen hemoglobina y estas células son esenciales para el transporte de oxígeno. Una reducción en el número de glóbulos blancos se denomina leucopenia mientras que anemia se refiere a ese estado que existe cuando hay una reducción por debajo de lo normal en el número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos empaquetados en la sangre. Pueden producirse trastornos de la sangre y los varios tipos de leucopenia y anemia por una variedad de causas subyacentes, incluyendo quimioterapia (por ejemplo anemia inducida por quimioterapia) y cánceres (por ejemplo anemia relacionada con cáncer). Por tanto, hay una necesidad de composiciones y métodos novedosos para estimular la hematopoyesis y tratar los efectos secundarios no deseados de la mielosupresión inducida por quimioterapia y terapia por radiación.

Enfermedades renales

El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para realizar varias funciones importantes: excreción de los productos residuales de metabolismo, regulación de sal y agua corporal, mantenimiento de equilibrio ácido apropiado, y secreción de una variedad de hormonas y autocoides. Las enfermedades del riñón son tan complejas como su estructura, pero su estudio se facilita dividiéndolas por sus efectos sobre cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Desafortunadamente, algunos trastornos afectan a más de una estructura y la interdependencia anatómica de estructuras en el riñón implica que el daño a una casi siempre afecta de manera secundaria a las demás. Por tanto, independientemente del origen, hay una tendencia para todas las formas de enfermedad renal a destruir en última instancia los cuatro componentes del riñón, culminando en insuficiencia renal crónica. Por ejemplo, en enfermedades autoinmunitarias tales como diabetes mellitus, los riñones son principales dianas para experimentar lesiones o daño tisular. La nefrectomía, o extirpación del riñón, un procedimiento que algunas veces se realiza en pacientes con cáncer de riñón (por ejemplo carcinoma de células renales), puede tener un impacto negativo sobre la función renal en el riñón restante. La quimioterapia y la terapia inmunosupresora también son una fuente de efectos nocivos frente a los riñones. Por tanto, existe una necesidad de fármacos con un buen perfil de seguridad que puedan administrarse a pacientes con enfermedad renal. También hay una necesidad de compuestos farmacéuticos que puedan prolongar la salud del riñón o protegerlo frente al deterioro hasta el punto en el que el riñón ya no puede funcionar.

Inflamación

La enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmunitario (IMID) se refiere a cualquiera de un grupo de estados o enfermedades que carecen de una etiología definitiva pero que se caracterizan por rutas inflamatorias comunes que conducen a inflamación, y que pueden resultar de, o desencadenarse por, una desregulación de la respuesta inmunitaria normal. Enfermedad autoinmunitaria se refiere a cualquiera de un grupo de enfermedades o trastornos en el que la lesión tisular está asociada con una respuesta inmunitaria mediada por células y/o humoral a constituyentes del organismo o, en un sentido más amplio, una respuesta inmunitaria frente a sí mismo. Los tratamientos actuales para enfermedad autoinmunitaria pueden clasificarse en general en dos grupos: los fármacos que reducen o suprimen la respuesta inmunitaria frente a sí mismo y los fármacos que tratan los síntomas que surgen de la inflamación crónica. En mayor detalle, los tratamientos convencionales para enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, principalmente artritis) son (1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco y ketoprofeno; (2) corticoides tales como prednisona y dexametasona; (3) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tal como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, Sandimmune™, Neoral™ y FK506 (tacrolimus); (4) productos biológicos tales como las proteínas recombinantes Remicade™, Enbrel™ y Humira. Aunque numerosas terapias están disponibles, los tratamientos convencionales no son eficaces de manera rutinaria. Resulta más problemática la toxicidad asociada que a menudo impide el uso prolongado necesario con una enfermedad crónica. Por tanto, hay

una necesidad de compuestos que sean útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación, incluyendo enfermedad autoinmunitaria crónica y no crónica.

Estrés oxidativo

5 El estrés oxidativo está provocado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y una capacidad del sistema biológico de desintoxicar fácilmente los productos intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Aunque las especies reactivas de oxígeno pueden ser beneficiosas, ya que se usan en la señalización celular y por el sistema inmunitario, también están implicadas en muchas enfermedades. Por tanto, aún
10 existe una necesidad de compuestos que puedan ayudar a mantener un equilibrio apropiado en niveles de especies reactivas de oxígeno con el fin de evitar daño a la célula o sus componentes que pueden provocarse por efectos tóxicos de tales especies reactivas.

15 La presente invención trata estas necesidades de nuevos métodos de tratamiento, compuestos y composiciones farmacéuticas.

Como parte de su investigación en curso de nuevas entidades químicas para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, los inventores han inventado sales de ácido 3-pentilfenilacético. La invención no se refiere a versiones de ácido 3-pentilfenilacético que no son sales debido a que este ácido es
20 extremadamente difícil de manipular y es difícil de caracterizar debido a su higroscopicidad.

Antes de la presente invención se desconocían sales de ácido 3-pentilfenilacético tal como se definen en el presente documento. También se desconocía el uso de sales de ácido 3-pentilfenilacético para la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) trastorno renal y/o una complicación de trastornos renales; (iii) una
25 enfermedad relacionada con inflamación; y/o (iv) trastorno relacionado con estrés oxidativo.

Características adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la revisión de la divulgación, figuras y descripción de la invención a continuación.

30 **Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere a sales, composiciones y regímenes de tratamiento para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y estados en sujetos.

35 Un aspecto particular de la invención se refiere a sales de ácido 3-pentilfenilacético y su uso en la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo anemia, neutropenia); (ii) trastornos renales y/o complicaciones de trastornos renales; (iii) enfermedades relacionadas con inflamación (por ejemplo enfermedad autoinmunitaria); y (iv) estrés oxidativo.

40 Otro aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de una sal representada por cualquiera de las fórmulas tal como se definen en el presente documento para la fabricación de un medicamento y/o para la fabricación de medicamentos y composiciones farmacéuticas. Un ejemplo particular es una composición nefroprotectora que comprende una sal de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento, y un portador farmacéuticamente aceptable.
45

La invención se refiere además a métodos de prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades y estados incluyendo, pero sin limitarse a: (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo anemia, neutropenia); (ii) trastornos renales y/o complicaciones de trastornos renales; (iii) enfermedades relacionadas con inflamación (por ejemplo enfermedad autoinmunitaria); y/o (iv) estrés oxidativo. El método comprende administrar a un paciente humano que lo necesita
50 una cantidad farmacológicamente eficaz de una sal representada por cualquiera de las fórmulas tal como se definen en el presente documento. La sal puede seleccionarse del grupo que consiste en litio, sodio y potasio. Preferiblemente, la sal es una sal de sodio.

La invención se refiere además a sales tal como se definen en el presente documento como agentes terapéuticamente eficaces y/o profilácticamente eficaces frente a diversas enfermedades y estados en sujetos.
55

Aspectos adicionales de la invención resultarán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción, y reivindicaciones y generalizaciones en la misma.

60 **Breve descripción de las figuras**

Con el fin de que la invención pueda entenderse fácilmente, se ilustran realizaciones de la invención a modo de ejemplos en los dibujos adjuntos.

65 La figura 1 es un gráfico de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre recuentos de células de la médula ósea totales en ratones control y tratados con ciclofosfamida.

La figura 2 es un gráfico de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre recuentos de células de la médula ósea totales de ratones control e inmunosuprimidos.

5 La figura 3 es un gráfico de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre la producción de PGE2 en inflamación inducida por LPS en ratas.

La figura 4 es un gráfico de barras que muestra el efecto del compuesto I sobre GFR (aclaramiento de creatina) en ratas sometidas a nefrectomía 5/6.

10 La figura 5 es un gráfico de líneas que muestra el efecto del compuesto I sobre el porcentaje de mejora de GFR en ratas sometidas a nefrectomía 5/6 a lo largo de un periodo de tratamiento de 190 días.

15 La figura 6 es un gráfico de líneas que muestra el efecto cardioprotector del compuesto I sobre la tensión arterial en ratas sometidas a nefrectomía 5/6.

La figura 7 es un gráfico de líneas que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre la concentración disminuida de albúmina sérica inducida por doxorubicina en ratones.

20 La figura 8 es un gráfico de líneas que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre la concentración aumentada de creatinina sérica inducida por doxorubicina en ratones.

La figura 9 es un gráfico de barras que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre lesiones renales histológicas (tubulares) inducidas por doxorubicina en ratones.

25 La figura 10 son imágenes que muestran micrografías histológicas (40X) de ratones control y tratados con el compuesto I en un modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.

30 La figura 11 es una imagen de un autorradiograma que muestra el efecto del compuesto I sobre la expresión de ARNm de CTGF en riñones de ratones tratados con doxorubicina.

La figura 12 es una imagen de un autorradiograma que muestra el efecto del compuesto I sobre la expresión de ARNm de TGF-β en riñones de ratones tratados con doxorubicina.

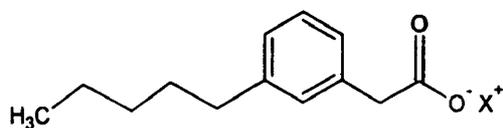
35 Descripción detallada de la invención

A) Visión general de la invención

40 Los presentes inventores han sintetizado las sales de ácido 3-pentilfenilacético. Los presentes inventores han descubierto que las sales de ácido 3-pentilfenilacético tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas y que estas sales pueden ser eficaces para su uso en el desarrollo de células sanguíneas, en la protección del riñón, en enfermedades inflamatorias y frente a trastornos relacionados con estrés oxidativo.

B) Sales de la invención

45 Una sal de la presente invención se representa por la siguiente fórmula:



50 en la que X⁺ es una sal de adición de base.

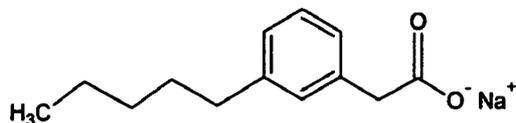
La sal de adición de base es una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable.

55 En todas las realizaciones descritas en el presente documento, el ácido libre (es decir que no está en forma de sal) de ácido 3-pentilfenilacético se excluye explícitamente del alcance de la invención.

60 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" signifique las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades del ácido libre, que no son biológicamente o de otro modo indeseadas. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias,

aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares.

Un ejemplo de una sal de la presente invención es una sal de sodio y se representa por la fórmula:



Ventajosamente, la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético (a continuación en el presente documento "compuesto I") está bien caracterizada, tal como se describe a continuación en el presente documento. La sal es un sólido blanco, que tiene un punto de fusión definido, y es fácil de manipular. Además, la sal de sodio no es higroscópica y es muy soluble en agua.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir del agente original que contiene un resto ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Las sales pueden prepararse *in situ*, durante el aislamiento final o purificación del agente o haciendo reaccionar por separado un compuesto intermedio sintético purificado en su forma de ácido libre con la base correspondiente deseada, y aislando la sal así formada. Se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

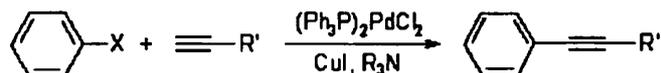
Si se usa cualquier sustituyente en un compuesto intermedio para sintetizar las sales descritas anteriormente que es incompatible con los métodos sintéticos de la presente invención, los sustituyentes pueden protegerse con un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método para proporcionar una sal objetivo o intermedia deseada. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados los conocen bien los expertos en la técnica; pueden encontrarse ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunos ejemplos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los métodos de esta invención. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil en un compuesto intermedio en los métodos de esta invención o bien es un sustituyente deseado en una sal.

Hidratos

Además, las sales de la invención también pueden existir en formas hidratadas y anhidras. Los hidratos de cualquiera de las sales descritas en el presente documento se incluyen como sales de la invención que pueden existir como monohidrato o en forma de un polihidrato.

C) Métodos de preparación

Los presentes inventores han descubierto que puede usarse una reacción de acoplamiento de Sonogashira modificada para sintetizar compuestos intermedios para su uso en la síntesis de sales de la presente invención. En términos generales, las reacciones de acoplamiento de Sonogashira pueden representarse tal como sigue:



En la que X es un halógeno, normalmente bromo, R_3N es una base tal como trietilamina y R' es una cadena de carbono.

Normalmente, se necesitan dos catalizadores para esta reacción, concretamente un complejo de paladio cerovalente y una sal de haluro de cobre (I). El complejo de paladio activa los haluros orgánicos y los haluros de cobre (I) reaccionan con el alquino terminal y producen acetiluro de cobre (I), que actúa como una especie activada para las reacciones de acoplamiento. El medio de reacción debe ser básico para neutralizar el haluro de hidrógeno producido como el subproducto de esta reacción de acoplamiento, por tanto normalmente se usan compuestos de alquilamina tales como trietilamina y dietilamina como disolventes, aunque también puede usarse DMF o dietil éter como disolvente.

En este procedimiento modificado, los inventores han usado Pd (II) y eliminan el uso del segundo catalizador (haluros de cobre (I)) y alquilamina (trietilamina). La reacción se aplica en general para todos los ésteres fenilalquilcarboxílicos sustituidos con halo. Además esto permite ventajosamente un tratamiento final más simple.

5 Por tanto se aplicó el descubrimiento de los inventores a la síntesis de [3-[pentin-1-il]fenil]acetato de etilo, un producto intermedio usado para sintetizar la sal de sodio de acetato de 3-pentilfenilo. Se proporciona un esquema de reacción en la sección de ejemplos. Por tanto, se proporciona por consiguiente un procedimiento para preparar la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético, comprendiendo el procedimiento:

10 a) calentar una mezcla de [3-bromofenil]acetato de etilo y 1-pentino en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ para proporcionar [3-[pentin-1-il]fenil]acetato de etilo;

b) reducir el [3-[pentin-1-il]fenil]acetato de etilo para proporcionar [3-[pentil-1-il]fenil]acetato de etilo; y

15 c) hidrolizar [3-[pentil-1-il]fenil]acetato de etilo para producir la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético.

En un ejemplo, la etapa de calentamiento se lleva a cabo en un tubo sellado. En una realización, el tubo se calienta a 80°C durante 2 h.

20 En un ejemplo, el [3-[pentin-1-il]fenil]acetato de etilo se reduce usando hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono como catalizador.

En un ejemplo, el éster etílico se hidroliza usando hidróxido de litio en una mezcla de disolventes que incluye tetrahidrofurano, metanol y agua. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que el éster etílico puede hidrolizarse usando cualquier número de técnicas de hidrolización conocidas en la técnica de química orgánica.

25

En un ejemplo, el ácido libre intermedio, ácido 3-pentilfenilacético se hidroliza usando hidrogenocarbonato de sodio en una mezcla de disolventes de etanol/agua.

30 D) Aplicaciones farmacéuticas

Tal como se indicó anteriormente en el presente documento y se muestra a modo de ejemplo a continuación en el presente documento, las sales de la invención tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas y estas sales pueden tener aplicaciones farmacéuticas en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y estados en un

35 sujeto. Las aplicaciones farmacéuticas y médicas contempladas por los inventores incluyen, pero no se limitan a, aquellas que tratan trastornos sanguíneos, insuficiencia renal, enfermedades relacionadas con inflamación y trastornos relacionados a especies reactivas de oxígeno.

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que pueden producirse trastornos sanguíneos, insuficiencia renal, enfermedades relacionadas con inflamación y/o trastornos relacionados con estrés oxidativo, o que son susceptibles de tales estados. El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos o aves. Preferiblemente, el sujeto es un mamífero. Más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Incluso más preferiblemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.

40

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "prevenir" o "prevención" se refiera al menos a la reducción de la probabilidad del riesgo de (o susceptibilidad de) adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede exponerse o estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad). Los parámetros biológicos y fisiológicos para identificar tales pacientes se proporcionan en el presente documento y también se conocen bien por los médicos.

50

Los términos "tratamiento" o "tratar" de un sujeto incluyen la aplicación o administración de una sal de la invención a un sujeto (o aplicación o administración de una sal de la invención a una célula o tejido de un sujeto) con el fin de retrasar, estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, eliminar, alterar, remediar, reducir el empeoramiento, recuperar, mejorar o afectar la enfermedad o el estado, el síntoma de la enfermedad o el estado, o el riesgo de (o susceptibilidad de) la enfermedad o el estado. El término "tratar" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o estado, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de la tasa de empeoramiento; disminución de la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de síntomas o hacer que la lesión, patología o estado sea más tolerable para el sujeto; ralentización de la tasa de degeneración o disminución; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; o mejora del bienestar mental o físico de un sujeto. En algunas realizaciones, el término "tratar" puede incluir aumentar la esperanza de vida de un sujeto y/o retrasar antes de que se requieran tratamientos adicionales (por ejemplo diálisis o trasplante de riñón).

60

65 *Trastornos sanguíneos y hematopoyesis*

El tratamiento de trastornos sanguíneos está entre las aplicaciones farmacéuticas y médicas contempladas por la presente invención. El término "trastorno sanguíneo" se refiere a cualquier alteración en la fisiología normal, formación, proliferación y/o función de eritrocitos, leucocitos y/o plaquetas. Por tanto, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a métodos, sales y composiciones para estimular la hematopoyesis en un sujeto, preferiblemente un paciente humano que lo necesita.

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere al uso de las sales descritas en el presente documento para estimular la producción de leucocitos en un sujeto y/o para inhibir la disminución de leucocitos (es decir leucopenia o leucocitopenia) en un sujeto. Los aspectos relacionados incluyen el uso de estas sales para estimular el sistema inmunitario de un sujeto y reducir un riesgo de infección de un sujeto. En algunas realizaciones, los leucocitos son granulocitos neutrófilos y el trastorno es neutropenia. Tal como se sabe, los recuentos bajos de glóbulos blancos a menudo están asociados con quimioterapia, terapia por radiación, leucemia, mielofibrosis y anemia aplásica. Además, muchos medicamentos comunes pueden provocar leucopenia (por ejemplo minociclina, un antibiótico comúnmente recetado). Por consiguiente, la invención también se refiere al uso de las sales descritas en el presente documento para la prevención y/o el tratamiento de estas enfermedades y estados particulares.

Con el fin de evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, las sales y/o las composiciones de la invención, pueden determinarse mediciones en serie. La valoración cuantitativa del recuento de células sanguíneas, hematopoyesis y eritropoyesis se conocen bien en la técnica.

Normalmente un recuento de glóbulos blancos totales normal en seres humanos está dentro del intervalo de 4300 a 10000 por mm^3 (o ml), tomándose un valor promedio como 7000 por mm^3 . Un recuento de neutrófilos normal en sangre humana está dentro del intervalo de 1800 a 7200 por mm^3 . Por tanto, la leucopenia se refiere al estado en el que el recuento de glóbulos blancos o leucocitos se reduce hasta 5000 por mm^3 o menos. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un recuento de glóbulos blancos totales inferior a aproximadamente 8000 por mm^3 , o inferior a aproximadamente 5000 por mm^3 o inferior a aproximadamente 4000 por mm^3 , o inferior a 3000 por mm^3 . En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un recuento de granulocitos neutrófilos totales inferior a aproximadamente 5000 por mm^3 , o inferior a aproximadamente 4000 por mm^3 , o inferior a aproximadamente 3000 por mm^3 , o inferior a aproximadamente 2000 por mm^3 , o inferior a aproximadamente 1000 por mm^3 . En algunas realizaciones, los métodos, compuestos o composiciones de la invención son eficaces en aumentar el recuento de glóbulos blancos totales de pacientes (y/o recuento de granulocitos neutrófilos) en al menos 500 por mm^3 , en al menos 1000 por mm^3 , o en al menos 2000 por mm^3 o más.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de las sales descritas en el presente documento para estimular la producción de eritrocitos (es decir eritropoyesis) en un sujeto y/o inhibir la disminución de eritrocitos (es decir anemia) en un sujeto. Los aspectos relacionados incluyen el uso de estas sales para compensar la pérdida de sangre excesiva (por ejemplo una hemorragia o crónicamente mediante pérdida de volumen bajo), destrucción de células sanguíneas excesiva (por ejemplo hemólisis) o producción deficiente de glóbulos rojos (por ejemplo hematopoyesis ineficaz). Los aspectos relacionados incluyen el uso de estas sales para la diferenciación de células sanguíneas, incluyendo la estimulación de producción de eritrocitos de células progenitoras eritroides.

Resulta de interés particular para los inventores tratar la anemia asociada con el uso de quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer. También resulta de interés particular la anemia asociada con enfermedad renal en fase terminal como es el caso de pacientes que requieren diálisis regular o trasplante de riñón para la supervivencia. Por tanto, algunos aspectos de la invención se refieren a métodos, compuestos y composiciones para la estimulación del sistema hematopoyético en seres humanos, por ejemplo para tratar los efectos mielosupresores de la quimioterapia y/o radioterapia y cualquier otra situación en la que la estimulación del sistema hematopoyético puede tener valor terapéutico tal como, pero sin limitarse a, anemia. Aspectos adicionales de la invención se refieren a un método eficaz para aumentar la eficacia de la quimioterapia y/o terapia por radiación en pacientes humanos. Los métodos, compuestos y composiciones según la invención también pueden ser útiles para el uso en el aumento de la dosis de composiciones quimioterápicas necesaria para lograr un beneficio terapéutico mejor, mientras que se evita un aumento de los efectos secundarios. Aspectos adicionales se refieren a los métodos, compuestos y composiciones según la invención para reducir o eliminar anemia inducida por quimioterapia en seres humanos.

Normalmente, en adultos normales, los valores promedio para el recuento de glóbulos rojos (millones/ mm^3), hemoglobina (g/100 ml) y hematocrito o volumen de glóbulos rojos empaquetados (ml/100 ml) para mujeres y hombres (a nivel del mar) son de 4,8 +/- 0,6 y 5,4 +/- 0,9, 14,0 +/- 2,0 y 16,0 +/- 2,0 y 52,0 +/- 5,0 y 47,0 +/- 5,0 respectivamente. La anemia se refiere al estado que existe cuando hay una reducción por debajo de lo normal en el número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos empaquetados en la sangre tal como se caracteriza por una determinación del hematocrito. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un hematocrito de entre 40 y 30, o inferior a aproximadamente 40. En algunas realizaciones, los métodos, compuestos o composiciones de la invención son eficaces en ralentizar una disminución o mantener el recuento de glóbulos rojos totales y/o hematocrito de pacientes. En algunas realizaciones, los métodos, compuestos o composiciones de la invención son eficaces en estabilizar el hematocrito de pacientes y/o en aumentar el hematocrito en hasta aproximadamente 5, o aproximadamente 10, o lo que sea necesario para lograr un valor normal. En algunas realizaciones, los métodos, compuestos o composiciones de la invención son eficaces en reducir

la necesidad de transfusión/transfusiones de sangre.

Protección del riñón

5 En algunos aspectos, la presente invención se refiere a métodos, sales y composiciones para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno renal en un sujeto que lo necesita. El término "trastorno renal", "enfermedad renal" o "enfermedad del riñón" significa cualquier alteración en la fisiología y función normal del riñón. Esto puede resultar de una amplia gama de acontecimientos y estados agudos y crónicos, incluyendo lesión, ataque, traumatismo o enfermedad física, química o biológica, tal como por ejemplo nefrectomía, quimioterapia, hipertensión, diabetes, 10 insuficiencia cardíaca congestiva, lupus, anemia falciforme y diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y autoinmunitarias, nefropatías asociadas con VIH, etc. Este término incluye, pero no se limita a, enfermedades y estados tales como trasplante de riñón, nefropatía; enfermedad renal crónica (ERC); glomerulonefritis; enfermedades hereditarias tales como enfermedad poliquística renal; nefromegalia (hipertrofia extrema de uno o ambos riñones); síndrome nefrótico; enfermedad renal en fase terminal (ERFT); insuficiencia renal aguda y crónica; 15 enfermedad intersticial; nefritis; esclerosis, una induración o endurecimiento de tejidos y/o vasos resultante de causas que incluyen, por ejemplo, inflamación debida a enfermedad o lesión; cicatrización y fibrosis renal; trastornos proliferativos asociados con los riñones; y otros estados nefrogénicos primarios o secundarios. También se incluye fibrosis asociada con diálisis tras insuficiencia renal y colocación de catéter, por ejemplo, fibrosis de acceso peritoneal y vascular.

20 En algunas realizaciones la presente invención se refiere más particularmente a métodos, compuestos y composiciones para nefroprotección. Tal como se usa en el presente documento, "nefroprotección" se refiere a un procedimiento mediante el cual la tasa de progresión de la enfermedad en el riñón se retrasa o se detiene y por tanto el riñón se protege posteriormente. En realizaciones preferidas (por ejemplo nefrotoxicidad inducida por fármacos), 25 los compuestos de fórmula I se administran antes, durante o después de la administración de un agente citotóxico o fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor. "Agente citotóxico" se refiere a un agente que destruye células sumamente proliferativas: por ejemplo, células tumorales, células infectadas por virus o células hematopoyéticas. Los ejemplos de un agente citotóxico incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, Taxotere, Taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, 30 gemcitabina, cisplatino, carboplatino o clorambucilo, y un agonista de cualquiera de los compuestos anteriores. Un agente citotóxico también puede ser un agente antiviral: por ejemplo, AZT (es decir, 3'-azido-3'-desoxitimidina) o 3TC/lamivudina (es decir, 3-tiacitidina). Tales fármacos pueden inducir anemia en un mamífero, incluyendo un paciente humano. En algunas realizaciones, nefroprotección se refiere a la protección proporcionada a un mamífero a partir de los efectos tóxicos que surgen del tratamiento del mamífero con un agente quimioterápico. Por ejemplo, 35 los compuestos de fórmula I pueden usarse para proteger el mamífero, o facilitar la recuperación del animal, de los efectos tóxicos resultantes del tratamiento del mamífero con un agente quimioterápico.

40 En algunas realizaciones, el trastorno renal o enfermedad renal puede definirse en general como "nefropatía" o "nefropatías". Los términos "nefropatía" o "nefropatías" abarcan todos los cambios clínico-patológicos en el riñón que pueden dar como resultado fibrosis renal y/o enfermedades glomerulares (por ejemplo glomeruloesclerosis, glomerulonefritis) y/o insuficiencia renal crónica, y pueden provocar enfermedad renal en fase terminal y/o insuficiencia renal. Algunos aspectos de la presente invención se refieren a composiciones y a sus usos para la prevención y/o el tratamiento de nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética y otros tipos de nefropatía tales como nefropatía analgésica, glomerulopatías mediadas por el sistema inmunitario (por ejemplo nefropatía por IgA o 45 enfermedad de Berger, nefritis lúpica), nefropatía isquémica, nefropatía asociada con VIH, nefropatía membranosa, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, nefropatía inducida por medios de contraste radiológico, nefropatía tóxica, nefrotoxicidad inducida por analgésicos, nefropatía por cisplatino, nefropatía por trasplante y otras formas de lesión o anomalía glomerular; lesión capilar glomerular (fibrosis tubular). En algunas realizaciones, los términos "nefropatía" o "nefropatías" se refieren específicamente a un trastorno o enfermedad en el/la que hay o bien presencia de proteínas 50 (es decir proteinuria) en la orina de un sujeto y/o bien presencia de insuficiencia renal.

La presente invención se refiere además a métodos, sales y composiciones para la prevención y/o el tratamiento de una complicación de trastornos renales. El término "complicación de trastornos renales" se refiere a un estado secundario correlacionado con un trastorno renal, un estado de salud, un accidente o una reacción negativa que se 55 produce durante el transcurso de un trastorno renal cuya gravedad puede volverse peor. Una "complicación de trastornos renales" está asociada habitualmente con el aumento de la gravedad de la enfermedad renal en los sujetos que padecen síntomas o cambios patológicos, que pueden extenderse por todo el organismo o afectar a otros sistemas de órganos. Tal como se usa en el presente documento, el término "complicación de trastornos renales" abarca, pero no se limita a, enfermedades vasculares (por ejemplo, complicaciones macrovasculares, 60 complicaciones microvasculares, etc.), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo arteriosclerosis, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, angina, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, etc.), dislipidemia diabética, hiperlipidemia (por ejemplo hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia), síndrome metabólico, obesidad, anemia, edema, pancreatitis, huesos débiles, salud nutricional escasa y daño del nervio.

65 Según algunas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos, sales y composiciones para la prevención

o el tratamiento de aspectos característicos o evidencia de nefropatía incluyendo glomeruloesclerosis, modificación de la estructura vascular del riñón y enfermedad tubulointersticial. Entre aspectos característicos de nefropatía contemplados por la invención se encuentra la prevención de apoptosis de células renales, fibrosis, esclerosis y/o acumulación de proteínas en regiones tubulares. Aspectos relacionados se refieren al uso de las sales y composiciones farmacéuticas tal como se definen en el presente documento para reducir la expresión de ARNm de CTGF y/o la expresión de ARNm de TGF- β en células renales.

En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer un trastorno tal como, por ejemplo, diabetes, enfermedad renal progresiva avanzada y enfermedad renal fibrótica y/o cualquiera de las enfermedades renales, trastornos renales o complicaciones de trastornos renales descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene o es susceptible de tener problemas de filtración glomerular y/o una insuficiencia renal. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que está siguiendo, o que ha recibido, tratamientos de quimioterapia o radioterapia. Por consiguiente, un aspecto relacionado se refiere al uso de sales o composiciones farmacéuticas tal como se definen en el presente documento para proteger riñones frente a agentes quimioterápicos, incluyendo, pero sin limitarse a, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, Taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino y clorambucilo. Los métodos de la presente invención pueden comprender administrar a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano que lo necesita, una cantidad preventiva o terapéuticamente eficaz de una sal o composición farmacéutica tal como se definen en el presente documento.

Con el fin de evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, las sales y/o las composiciones de la invención, pueden determinarse mediciones en serie. La valoración cuantitativa de la función renal y parámetros de la disfunción renal se conocen bien en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Levey (Am J Kidney Dis. 1993, 22(I):207-214). Ejemplos de ensayos para la determinación de función/disfunción renal son: nivel de creatinina sérica; tasa de aclaramiento de creatinina; tasa de aclaramiento de cistatina C, aclaramiento de creatinina en orina en 24 horas, secreción de proteínas en orina en 24 horas; tasa de filtración glomerular (GFR); razón de albúmina/creatinina en orina (ACR); tasa de excreción de albúmina (AER); y biopsia renal.

En algunas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de, o se le ha diagnosticado, nefropatía. Normalmente una tasa de filtración glomerular normal (GFR) en seres humanos es de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 140 ml/min. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene nefropatía avanzada (es decir una GFR inferior a 75 ml/min). En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene ERFT (es decir GFR de menos de 10 ml/min). En algunas realizaciones, los métodos, las sales o las composiciones de la invención son eficaces en aumentar el valor de GFR de los pacientes en al menos 1, 5, 10, 15, 20 ó 25 ml/min. o más.

En algunas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de, o se le ha diagnosticado, una enfermedad renal. En diversas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene o que progresa hacia enfermedad renal de estadio I, enfermedad renal de estadio II, enfermedad renal de estadio III, enfermedad renal de estadio IV o enfermedad renal de estadio V. En algunas realizaciones, los métodos, las sales o las composiciones de la invención son eficaces en estabilizar o en mejorar la enfermedad renal de los pacientes (por ejemplo desde estadio V hasta estadio IV, o desde estadio IV hasta estadio III, o desde estadio III hasta estadio II, o desde estadio II hasta estadio I).

Una de las primeras indicaciones clínicas de nefropatía es la presencia de albuminuria o proteinuria. Se hace referencia a microalbuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina es de menos de o igual a < 300 mg/día y a proteinuria cuando la cantidad total de proteína en la orina es de más de 1 g/día. En algunas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de, o se le ha diagnosticado, proteinuria. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que produce menos de aproximadamente 300 mg/día de proteína en su orina. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que produce más de aproximadamente 1 g/día de proteína en su orina. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene microalbuminuria. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano con una cantidad de albúmina en la orina que supera 200 μ g/min. En algunas realizaciones, los métodos, las sales o las composiciones de la invención son eficaces en reducir la albuminuria del paciente en al menos 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 μ g/min. o más.

La eficacia de los métodos, las sales y las composiciones de la invención puede evaluarse por la reducción en los síntomas no deseados. Tal reducción puede determinarse por ejemplo por la mejora en la función renal en comparación con la función antes del tratamiento. Tal remedio puede ser evidente en un retraso en la aparición de insuficiencia renal (incluyendo diálisis o trasplante) o en una disminución en la tasa de deterioro de la función renal tal como se determina por ejemplo mediante la ralentización de la tasa de aumento de proteinuria o ralentización de la tasa de aumento de creatinina sérica o mediante la disminución del parámetro de aclaramiento de creatinina o GFR, o disminución en la tasa de hospitalización o mortalidad. En algunas realizaciones, la sal es la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético.

En una realización, se usa una sal de la invención en combinación con al menos un compuesto conocido adicional que se usa actualmente o está en desarrollo para la prevención o el tratamiento de trastorno renal tal como nefropatía, o una complicación o trastorno asociado. Los ejemplos de tales compuestos conocidos incluyen, pero no se limitan a: fármacos inhibidores de ACE (por ejemplo captopril (Capoten®), enalapril (Innovace®), fosinopril

(Staril®), lisinopril (Zestril®), perindopril (Coversyl®), quinapril (Accupro®), trandanalopril (Gopten®), Lotensin, moexipril, ramipril); bloqueadores de RAS; bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) (por ejemplo olmesartán, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, eprosartán, telmisartán, etc.); inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) (por ejemplo ruboxistaurina); inhibidores de las rutas dependientes de AGE (por ejemplo aminoguanidina, ALT-946, pirodoxamina (Pyrododorin), OPB-9295, Alagebrium); agentes antiinflamatorios (por ejemplo inhibidores de la ciclooxigenasa-2, micofenolato de mofetilo, mizoribina, pentoxifilina), GAG (por ejemplo sulodexida (documento US 5.496.807)); piridoxamina (documento US 7.030.146); antagonistas de la endotelina (por ejemplo SPP 301), inhibidores de COX-2, antagonistas de PPAR- α y otros compuestos como amifostina (usada para nefropatía por cisplatino), captoprilo (usado para nefropatía diabética), ciclofosfamida (usada para nefropatía membranosa idiopática), tiosulfato de sodio (usado para nefropatía por cisplatino), tranilast y similares.

Inflamación

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de las sales de la invención para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación. El término "enfermedad relacionada con inflamación" se refiere a todas y cada una de las anomalías asociadas con inflamación, incluyendo enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario (IMID) y enfermedades autoinmunitarias; artritis, PTI, glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still (síndrome de activación de macrófagos), uveítis, esclerodermia, miositis, síndrome de Reiter y síndrome de Wegener. En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto tal como se describe en el presente documento a un sujeto, preferiblemente un paciente humano que lo necesita. Las sales de la invención pueden administrarse con cualquier tratamiento convencional, incluyendo más particularmente los tratamientos actuales definidos anteriormente en el presente documento en la sección de antecedentes. Con el fin de evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, las sales y/o las composiciones de la invención, pueden determinarse mediciones en serie. Las técnicas y métodos cuantitativos para la evaluación de inflamación se conocen bien en la técnica e incluyen por ejemplo métodos similares a los proporcionados en la sección de ejemplos.

Adicional o alternativamente, las sales de la presente invención pueden inhibir la producción de prostaglandinas, incluyendo, pero sin limitarse a, PGE₂, y por tanto son útiles para reducir fiebre, dolor, rigidez e hinchamiento.

Estrés oxidativo

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos, sales y composiciones de la invención para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno relacionado con estrés oxidativo. El término "trastorno relacionado con estrés oxidativo" se refiere a cualquier enfermedad en la que hay un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de un sistema biológico para destoxificar fácilmente los productos intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, artritis, aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Alzheimer, síndrome de fatiga crónica y enfermedades autoinmunitarias.

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de una sal tal como se describe en el presente documento a un sujeto, preferiblemente un paciente humano que lo necesita. En algunas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de, o se le ha diagnosticado, un trastorno relacionado con estrés oxidativo tal como se definió anteriormente en el presente documento.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere a métodos, sales y composiciones para mantener un equilibrio apropiado en niveles de especies reactivas de oxígeno, y más particularmente óxido nítrico (NO), con el fin de prevenir daño a la célula o sus componentes. Un aspecto relacionado adicional se refiere a métodos, sales y composiciones para prevenir daño a una célula o sus componentes (incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas, lípidos y ADN) que puede provocarse por especies reactivas, y más particularmente NO. Aún un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de métodos, sales y composiciones según la invención para inhibir la producción de NO y/o para inhibir la enzima óxido nítrico sintasa. Estos métodos comprenden poner en contacto la célula, el componente o la enzima con una sal y/o una composición tal como se define en el presente documento. Las técnicas y métodos cuantitativos para la evaluación de niveles de especies reactivas de oxígeno *in vitro* e *in vivo* se conocen bien en la técnica.

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de una sal tal como se describe en el presente documento a un sujeto, preferiblemente un paciente humano que lo necesita. Las sales de la invención pueden administrarse con diversos antioxidantes incluyendo, pero sin limitarse a, quelantes/eliminadores de metal (por ejemplo desferrioxamina [Desferal®], un compuesto de bajo peso molecular que puede eliminar Fe³⁺ y otros iones metálicos); eliminadores de bajo peso molecular de radicales $\cdot\text{O}_2^-$ (superóxido), $\cdot\text{OH}$ (hidroxilo) o NO (óxido nítrico) (por ejemplo ácido acetilsalicílico, eliminador de $\cdot\text{O}_2^-$; manitol o captoprilo, eliminadores de $\cdot\text{OH}$; derivados de arginina, inhibidores de óxido nítrico sintasa que produce NO); y proteínas o sus fragmentos que pueden ayudar en

la acción protectora frente a especies reactivas de oxígeno (por ejemplo superóxido dismutasa que descompone O_2^- ; hemoglobina que atrapa NO, catalasa, o glutatión peroxidasa que pueden eliminar peróxido de hidrogeno).

E) Formulaciones y composiciones farmacéuticas

5 Un aspecto relacionado de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales de la invención descritas en el presente documento. Tal como se indicó anteriormente en el presente documento, las sales de la invención pueden ser útiles: (i) en la prevención y/o el tratamiento de trastornos sanguíneos (por ejemplo estimulando la hematopoyesis); (ii) en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno renal, una nefropatía, y/o una
10 complicación de trastornos renales; (iii) en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con inflamación (por ejemplo una enfermedad autoinmunitaria); y/o (iv) en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno relacionado con estrés oxidativo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de una sal que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento o la prevención de un trastorno, enfermedad o estado particular, es suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención de este trastorno, enfermedad o estado. Las dosificaciones y cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar, por ejemplo, dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del agente específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y
20 cualquier combinación de fármacos, si es aplicable, el efecto que el médico desea que tenga la sal sobre el sujeto y las propiedades de las sales (por ejemplo biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc.), y el/los trastorno(s) particular(es) que padece el sujeto. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de los parámetros de la sangre del sujeto (por ejemplo perfil lipídico, niveles de insulina, glicemia), la gravedad del estado patológico, función del órgano o enfermedad subyacente o complicaciones. Tales dosis apropiadas pueden determinarse
25 usando cualquier ensayo disponible incluyendo los ensayos descritos en el presente documento. Cuando debe administrarse una o más de las sales de la invención a seres humanos, un médico puede recetar, por ejemplo, una dosis relativamente baja en primer lugar, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtenga una respuesta apropiada.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a la presencia de una sal de la presente invención tal como se define en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de una sal de la presente invención es la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético.

35 “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con los que se administra una sal. El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a fármacos, medicamentos, componentes inertes, etc., que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde a una razón beneficio/riesgo razonable. Preferiblemente se refiere a una sal o composición que está aprobada o puede aprobarse por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicada en la Farmacopea de los EE.UU. u
40 otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales y más particularmente en seres humanos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer
45 lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante la adición de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos,
50 por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede producirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

55 En una realización, las composiciones de la presente invención pueden fabricarse mezclando la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético.

60 En algunas realizaciones la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de trastornos sanguíneos que incluyen la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento.

65 En algunas realizaciones la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno renal, una nefropatía, y/o una complicación de trastornos renales, comprendiendo la composición la

sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con inflamación, comprendiendo la composición la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno relacionado con estrés oxidativo, comprendiendo la composición la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento.

Las sales de la invención pueden formularse antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando procedimientos y técnicas disponibles. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en administración adecuada (por vía oral, por vía parenteral, (intravascular (i.v.), intraarterial (i.a.), intramuscular (i.m.), depo-i.m., subcutánea (s.c.) y depo-s.c.), por vía sublingual, por vía intranasal (inhalación), por vía intratecal, por vía tópica o por vía rectal.

Preferiblemente, las sales de la invención pueden administrarse por vía oral. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación una sal de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo un diluyente inerte o un portador comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo de manera uniforme e íntima en asociación una sal de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesarios, conformando el producto. La cantidad del agente terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación adecuada.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (por ejemplo cápsula de gelatina de vaina blanda o dura), cachets, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, polvos, gránulos, grageas, por ejemplo, recubiertos (por ejemplo, con recubrimiento entérico) o no recubiertos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de una sal de la presente invención como principio activo. Una sal de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Además, en determinadas realizaciones estas grageas pueden formularse para (a) proporcionar una liberación de fármaco rápida o instantánea (es decir, que no tienen ningún recubrimiento sobre las mismas); (b) recubrirse, por ejemplo, para proporcionar una liberación de fármaco sostenida a lo largo del tiempo; o (c) recubrirse con un recubrimiento entérico para mejor tolerancia gastrointestinal. El recubrimiento puede lograrse mediante métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que la(s) sal(es) de la invención se libera(n) en la proximidad de la ubicación deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas farmacéuticas incluyen normalmente, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, poli(ftalato-acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ceras y goma laca.

En formas farmacéuticas sólidas para la administración oral puede mezclarse una sal de la presente invención con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o cualquiera de lo siguiente: cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando tales excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las composiciones perorales incluyen normalmente disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes dados a conocer anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable pueden incluir disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y desde ser fluida hasta el grado en el que exista fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el agente terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes indicados anteriormente, según se requiera, seguido por filtración por esterilización. En general, se preparan dispersiones incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás componentes requeridos a partir de los indicados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado a vacío y liofilización lo que produce un polvo del principio activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución previamente esterilizada por filtración del mismo.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, mediante inhalación. Estas formulaciones comprenden una disolución o suspensión de las sales descritas en el presente documento o una pluralidad de partículas sólidas de tal(es) sal(es). La formulación deseada puede colocarse en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización puede realizarse mediante aire comprimido o mediante energía de ultrasonidos para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los agentes o las sales. Las gotitas líquidas o partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas pueden obtenerse procesando el agente sólido de cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, de cualquier manera apropiada en la técnica, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 micrómetros. En este sentido, hay nebulizadores comerciales disponibles para lograr este fin. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como aerosol puede estar en forma de un líquido, la formulación comprenderá una sal tal como se describe en el presente documento, en un portador que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo lo que reduce la tensión superficial de la formulación de manera suficiente como para dar como resultado la formación de gotitas dentro del intervalo de tamaño deseado cuando se somete a nebulización.

Las composiciones de esta invención también pueden administrarse por vía tópica a un sujeto, por ejemplo, mediante la aplicación directa o extensión de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica mediante un "parche". Tales composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, habitualmente de al menos aproximadamente el 0,1%, o incluso de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5%, de una sal de la invención. Los portadores adecuados para la administración tópica normalmente permanecen en su sitio sobre la piel como una película continua, y resisten a la retirada mediante transpiración o inmersión en agua. En general, el portador es de naturaleza orgánica y puede tener disperso o disuelto en el mismo el agente terapéutico. El portador puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes farmacéuticamente aceptables y similares.

Otras composiciones útiles para alcanzar la administración sistémica de los agentes objeto incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones comprenden normalmente una o más de sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes dados a conocer anteriormente.

La(s) sal(es) de la invención también puede(n) administrarse por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intraespinal o por vía intracerebral. Para tales composiciones, la(s) sal(es) de la invención puede(n) prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

El método de tratamiento de la presente invención también puede incluir la co-administración de la sal de la presente invención junto con la administración de otro agente terapéuticamente eficaz para la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) trastorno renal y/o una complicación de trastornos renales; (iii) una enfermedad relacionada con inflamación; y/o (iv) trastorno relacionado con estrés oxidativo. Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a métodos de tratamiento terapéutico concomitante de un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un primer agente y un segundo agente, en los que el primer agente es como una sal de la presente invención, y el segundo agente es para la prevención o el tratamiento de uno cualquiera de trastorno o enfermedad de (i) a (v) anteriormente en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término "concomitante" o "de manera concomitante" como en las expresiones "tratamiento terapéutico concomitante" o "de manera concomitante con" incluye administrar un primer agente en presencia de un segundo agente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante incluye métodos en los que se co-administran el primer, segundo, tercer agente o agentes adicionales. Un método de tratamiento terapéutico concomitante

también incluye métodos en los que se administran el primer agente o agentes adicionales en presencia de un segundo agente o agentes adicionales, en los que el segundo agente o agentes adicionales, por ejemplo, pueden haberse administrado previamente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante puede ejecutarse gradualmente por diferentes actores. Por ejemplo, un actor puede administrar a un sujeto un primer agente y un
 5 segundo actor puede administrar al sujeto un segundo agente y las etapas de administración pueden ejecutarse al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo, o en momentos separados, siempre que el primer agente (y/o agentes adicionales) estén tras la administración en presencia del segundo agente (y/o agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (por ejemplo un ser humano).

10 Por consiguiente, la invención también se refiere a un método para prevenir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de uno cualquiera del estado o enfermedad mencionado anteriormente. El método comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una primera composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más principios activos adicionales, en el que todos los principios activos se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o más
 15 síntomas o complicaciones de la enfermedad o el estado que va a tratarse. En un aspecto, la administración de la primera y segunda composición farmacéutica está temporalmente separada al menos aproximadamente dos minutos. Preferiblemente la sal es la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético tal como se define en el presente documento. El segundo agente puede seleccionarse de la lista de compuestos proporcionados anteriormente en el presente documento.

20 F) Kits

La(s) sal(es) de la invención puede(n) envasarse como parte de un kit, que incluye opcionalmente un recipiente (por ejemplo un envase, una caja, un vial, etc.). El kit puede usarse comercialmente según los métodos descritos en el
 25 presente documento y puede incluir instrucciones para su uso en un método de la invención. Cualquiera o todos los componentes del kit comprenden además opcionalmente tampones.

La(s) sal(es) de la invención puede(n) administrarse o no a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por tanto, los métodos de la invención abarcan kits que, cuando se usan por el médico, pueden
 30 simplificar la administración de cantidades apropiadas de dos o más principios activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma farmacéutica unitaria de una sal tal como se define en el presente documento, y una forma farmacéutica unitaria de al menos un principio activo adicional. Los ejemplos de principios activos adicionales que pueden usarse junto con las sales según la invención incluyen, pero no se limitan a,
 35 cualquiera de los compuestos que pueden usarse en combinación con la(s) sal(es) de la invención tal como se indicó anteriormente en el presente documento.

Los kits de la invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches, inhaladores,
 40 enemas y dispensadores para la administración de formulaciones de supositorios.

Los kits de la invención pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un
 45 vehículo adecuado en el que el principio activo puede disolverse para formar una disolución estéril libre de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Se proporcionaron ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables anteriormente en el presente documento.

Se incluyen títulos en el presente documento para referencia y para ayudar a localizar determinadas secciones.
 50 Estos títulos no pretenden limitar el alcance de los conceptos descritos a continuación de los mismos, y estos conceptos pueden tener aplicabilidad en otras secciones a lo largo de toda la memoria descriptiva. Por tanto, no se pretende que la presente invención se limite a las realizaciones mostradas en el presente documento sino que se le debe proporcionar el alcance más amplio compatible con las características novedosas y los principios dados a conocer en el presente documento.

55 Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las correspondientes referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por lo menos, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos en vista del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo habituales. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar
 60 dependiendo de las propiedades que se busca obtener. A pesar de que los parámetros e intervalos numéricos que exponen el alcance amplio de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los
 65

ejemplos específicos se notifican de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de manera inherente determinados errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de pruebas, análisis estadísticos, etc.

5 Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando nada más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos descritos en el presente documento. Se considera que tales equivalentes están dentro del alcance de esta invención y quedan cubiertos por las reivindicaciones adjuntas al mismo. La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

10

Ejemplos

Los ejemplos expuestos a continuación en el presente documento proporcionan métodos a modo de ejemplo para la preparación de la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético. También se proporcionan métodos a modo de ejemplo para someter a ensayo la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético de la invención para determinar la eficacia *in vitro* e *in vivo*.

15

Ejemplo 1: Procedimientos experimentales detallados para la preparación de la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético (a continuación en el presente documento compuesto I)

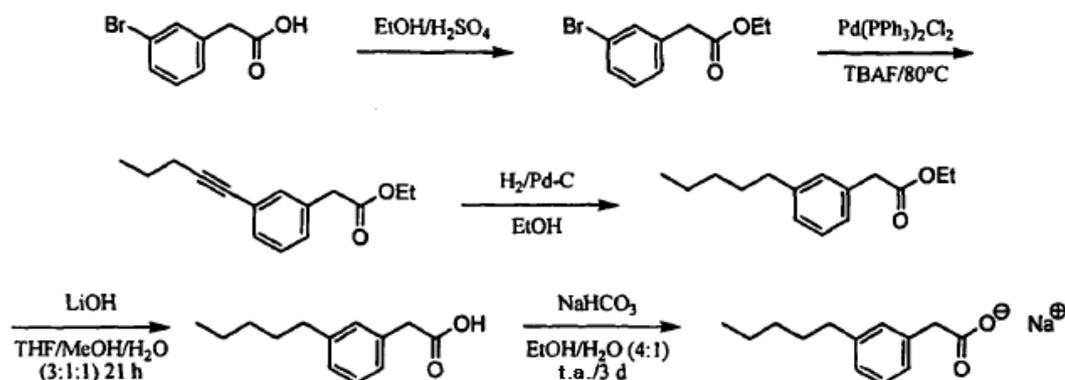
20

Instrumentación:

Se registraron todos los cromatogramas de HPLC y espectros de masas con un instrumento HP 1100 LC-MS Agilent usando una columna C18 analítica (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros) con un gradiente a lo largo de 5 min. del 15-99% de CH₃CN-H₂O con el 0,01% de TFA como el eluyente y un flujo de 2 ml/min.

25

Compuesto I: Síntesis usando procedimiento de Sonogashira modificado:



30

Etapa 1:

A una disolución/suspensión de ácido 3-bromofenilacético (5,02 g, 23,33 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml). Entonces se agitó el sólido incoloro durante la noche a 80°C. Se concentró la disolución a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (25 ml), agua (25 ml) y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con 2 x acetato de etilo (25 ml) y salmuera (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 2 x disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se evaporó la disolución hasta sequedad. Esto proporcionó un aceite amarillo claro (5,4 g, 95%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 y 14,3 Hz, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,56 Hz, 1 H).

40

Etapa 2:

Se trató una mezcla de (3-bromofenil)acetato de etilo (0,3 g, 1,24 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (0,97 g, 3,72 mmol), con PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0,037 mmol; al 3% en moles) y 1-pentino (367 μl, 3,72 mmol) en un tubo sellado. Se calentó el tubo a 80°C durante 2 h. Se trató la mezcla con agua y se extrajo con dietil éter. Se secó el extracto orgánico sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el producto bruto. La purificación sobre una columna Biotage™ 25M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano de 0:1 a 2:98, proporcionó (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo pálido (0,23 g, 79%).

50

Etapa 3:

A [3-[pentin-1-il]fenil]-acetato de etilo (0,23 g, 0,98 mmol) en etanol (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd sobre carbono (al 10%, 25 mg, al 10% p/p). Se agitó vigorosamente la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la disolución y se lavó el paladio/carbono con etanol (20 ml). Se concentró el filtrado con gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla del 10% de hexanos/acetato de etilo. Se obtuvo un aceite transparente (0,21 g, 90%).

Etapa 4:

A una disolución del éster (0,2 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,09 g, 3,6 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron los compuestos insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Entonces se trató el residuo con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se purificó el material bruto sobre una columna Biotage 40L (sílice) usando acetato de etilo/hexanos (de 0:10 a 4:6) como eluyente. Esto proporcionó ácido (3-pentilfenil)acético puro (0,19 g, 99%) como un sólido gomoso blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,38 (m, 4H), 1,61 (qt, J = 7,6 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,20 (m, 1H); EMBR (ESI): m/z 207 (MH⁺); HPLC: 4,3 min.

Etapa 5:

A una disolución con agitación del ácido (0,19 g, 0,82 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (0,07 g, 0,82 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y se disolvió el sólido gomoso blanco en agua y se liofilizó la disolución. Esto proporcionó sal de sodio de ácido (3-pentilfenil)acético pura (0,17 g, 92%) como un sólido blanco. p.f. 110-112°C; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,37 (m, 4H), 1,60 (qt, J = 7,4 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12 (m, 3H); EMBR (ESI): m/z 207 (MH⁺); HPLC: 4,3 min.

Ejemplo 2: Estudios de quimioprotección

Se inmunosuprimieron ratones C57BU6 hembra, de 6 a 8 semanas de edad, mediante tratamiento con 200 mg/kg de ciclofosfamida administrada por vía intravenosa en el día 0. Para examinar el efecto inmunoprotector del compuesto I, se trataron previamente ratones por vía oral en el día -3, -2 y -1 con el compuesto. Se sacrificaron los ratones en el día +5 mediante punción cardíaca y dislocación cervical. Entonces, se registró una observación patológica macroscópica de los fémures (como una fuente de células de la médula ósea). Tras el sacrificio, se trituraron los tejidos en tampón de PBS y se contaron las células en un hemacitómetro.

Se observó un aumento significativo en el recuento de células de la médula ósea totales con tratamiento previo oral con el compuesto I en ratones tratados con ciclofosfamida (figura 1). Además, se observó un aumento en el recuento de glóbulos blancos de la médula ósea con tratamiento previo oral con el compuesto I en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida (figura 2).

Además, se observó un aumento en el recuento de glóbulos rojos de la médula ósea con tratamiento previo oral con el compuesto I en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida (tabla 1). Además, el compuesto I aumenta los glóbulos rojos circundantes.

Tabla 1. Efecto del compuesto I sobre el recuento de glóbulos rojos de la médula ósea y glóbulos rojos

	Glóbulos rojos de la médula ósea (10 ⁶)	Glóbulos rojos (10 ⁹)
Control	20,3	7,1
Ciclofosfamida	8,1	5,7
Compuesto I	11,5	7,0

Ejemplo 3: Efecto del compuesto I sobre modelo de bolsa de aire de inflamación

Se cree que inflamación inducida por LPS en el modelo de bolsa de aire de rata imita el procedimiento patológico que se produce en enfermedades de las articulaciones tales como artritis. Esto se debe a que los tejidos conjuntivos formados a lo largo de la bolsa de aire son similares a los encontrados en las enfermedades de las articulaciones crónicas. La inflamación inducida por LPS y enfermedades de las articulaciones crónicas comparten otras características, incluyendo PGE₂ marcadamente elevado, infiltración de neutrófilos, formación de citocina y daño tisular.

Se produjo una cavidad de aire en el día -6 mediante inyección subcutánea de 20 ml de aire estéril en el área intraescapular del lomo de ratas Lewis macho (175-200 g). Se inyectaron 10 ml adicionales de aire en la cavidad en el día -3 para mantener el espacio abierto. En el día 0, se administró el compuesto I por vía intravenosa y una hora

después se inyectó lipopolisacárido (LPS: 2,5 ml, 2 µg/ml en PBS) en la bolsa para producir una reacción inflamatoria. Dos horas tras el tratamiento con LPS, se sacrificaron los animales mediante asfixia con CO₂ y se inyectaron 5 ml de PBS/heparina (10 U/ml)/indometacina (36 µg/ml) en la bolsa. Se recogió el fluido de la bolsa y se determinó el PGE₂ en los exudados de la bolsa mediante ELISA.

5 Tal como se ilustra en la figura 3, la administración oral del compuesto I induce una inhibición significativa de PGE₂ dos horas tras la administración de LPS. La inhibición lograda por el compuesto I fue similar a la obtenida a partir de control positivo indometacina.

10 Ejemplo 4: Efecto de compuesto I sobre la producción de óxido nítrico en células RAW264.7

El estrés oxidativo y la inflamación están relacionados con varias enfermedades crónicas. El óxido nítrico (NO), producido por la óxido nítrico sintasa se ha identificado como una molécula importante implicada en la inflamación y septicemia. La óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) no se expresa en condiciones normales. Sin embargo, tras la exposición a estimuladores endógenos y exógenos, puede inducirse en diversas células tales como macrófagos, células del músculo liso y hepatocitos, para desencadenar varias respuestas celulares desventajosas, tales como inflamación. Por tanto, el nivel de iNOS puede reflejar el grado de inflamación, permitiendo de ese modo una evaluación de los efectos de fármacos sobre el procedimiento inflamatorio.

20 Se realizó el efecto del compuesto I sobre la producción de NO en células RAW264.7 (similares a macrófagos). Se cultivaron células RAW264.7 con 1 µg/ml de LPS y 0,5 ng/ml de interferón en presencia o ausencia del compuesto durante 16 horas en una atmósfera humidificada del 95% de aire-el 5% de dióxido de carbono a 37°C. Se realizó la medición de óxido nítrico en el medio de cultivo usando el reactivo de Griess tras una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. Se leyó la absorbancia a 548 nm y se comparó con disoluciones patrón de NaNO₂. Se evaluó la viabilidad celular con la adición de 50 µl de MTT. Tras una incubación de 4 horas, se retiró el medio y se añadieron 150 µl de DMSO para disolver los cristales. Se leyó la densidad óptica de cada muestra a 570 nm frente a un blanco preparado a partir de pocillos libres de células.

30 Aunque no se muestra, el compuesto I indujo una inhibición significativa de la producción de NO (aproximadamente el 50%) de una manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 5: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la protección del riñón en modelo de rata sometida a nefrectomía 5/6

35 Se realizó una demostración del efecto de protección *in vivo* del compuesto I sobre el tejido renal en el modelo de rata sometida a nefrectomía (Nx) 5/6 usando el siguiente procedimiento. Se sometieron ratas Wistar macho de 6 semanas de edad a nefrectomía 5/6 u operaciones simuladas. Con anestesia con fluotano, se logró ablación renal extirpando dos tercios del riñón izquierdo seguido por una nefrectomía unilateral derecha 7 días después. Las ratas sometidas a simulación se sometieron a exposición de los riñones y extirpación de la grasa perirrenal. Veintiún días después de la primera operación, se aleatorizaron las ratas en el estudio mediante su tasa de filtración glomerular reducida (GFR) de creatinina indicando una disfunción del riñón. A los animales que se sometieron la operación simulada se les administró un vehículo (solución salina) y se usaron como controles. Se dividieron los animales Nx en grupos que recibieron el vehículo o compuesto I. Se administró solución salina o compuesto I mediante sonda gástrica una vez al día hasta el sacrificio. Se midió la GFR cada tres semanas con el fin de evaluar la gravedad de este modelo de enfermedad renal en fase terminal. Se sacrificaron las ratas en el día 190.

45 La figura 4 representa la GFR (aclaramiento de creatinina) en ratas Nx y Nx tratadas con el compuesto I en comparación con animales sometidos a simulación. El compuesto I mejoró la GFR en dos veces en el día 190.

50 La figura 5 representa la mejora de la GFR en ratas Nx y Nx tratadas con el compuesto I a lo largo del periodo de tratamiento en comparación con la GFR inicial (antes del tratamiento) en el día 21. Se observó una mejora del 50% de GFR en las ratas Nx tratadas con el compuesto I en comparación con un deterioro del 50% de GFR en ratas Nx (control).

Ejemplo 6: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la protección del corazón en ratas sometidas a nefrectomía 5/6

55 Se realizó una demostración del efecto de protección del corazón *in vivo* del compuesto I en el modelo de rata sometida a nefrectomía (Nx) 5/6 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. EN resumen, se registró la presión cardiaca con un aparato RTBP 2000™ (Kent Scientific) en ratas sometidas a nefrectomía 5/6 para demostrar que el compuesto I ejerce un efecto protector sobre el corazón en ratas sometidas a nefrectomía 5/6 gravemente afectadas. Se observó una disminución significativa en la tensión arterial en las ratas Nx tratadas con el compuesto I (figura 6).

Ejemplo 7: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la protección del riñón en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina

65

Se realizó una demostración del efecto de protección *in vivo* de la administración oral del compuesto I en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina usando el siguiente procedimiento. Se trataron los ratones C57Bl/6 (6-10 semanas de edad) con el compuesto I de manera profiláctica desde el día -3 hasta el día 10 o se trataron de manera terapéutica desde el día 1 hasta el 10. Se indujo la nefrotoxicidad mediante una inyección intravenosa de 10 mg/kg de doxorubicina en el día 0. Se monitorizaron la creatinina y la albúmina sérica en los días 4, 7, 9 y 11.

El tratamiento profiláctico con el compuesto I inhibe la disminución de albúmina sérica inducida por doxorubicina. El tratamiento terapéutico con el compuesto I no tiene ningún efecto sobre el nivel de albúmina sérica inducido por doxorubicina (figura 7).

El tratamiento profiláctico con el compuesto I inhibe el aumento de creatinina sérica inducido por doxorubicina. El tratamiento terapéutico con el compuesto I también inhibe el aumento del nivel de creatinina sérica inducido por doxorubicina (figura 8).

Se sabe bien que la doxorubicina induce nefro y cardiotoxicidad. La figura 9 representa la puntuación de lesiones renales histológicas tal como se determina mediante histoquímica en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina. Tal como se muestra en la figura 8 la doxorubicina induce lesiones renales significativas en los días 7 y 11. Los tratamientos profiláctico (antes de la doxorubicina) y terapéutico (después de la doxorubicina) con el compuesto I reduce las lesiones renales a nivel tubular inducidas por doxorubicina.

La doxorubicina induce lesiones tempranas principalmente en la región tubular. La toxicidad se extiende adicionalmente a los glomérulos (alrededor del día 11 después de la doxorubicina). La figura 10 representa las micrografías histológicas de lesiones inducidas por doxorubicina en ratones control y tratados con el compuesto I (tratamiento profiláctico). La doxorubicina induce apoptosis de células renales, fibrosis, esclerosis y acumulación de proteínas en regiones tubulares afectadas. El tratamiento profiláctico o terapéutico con el compuesto I protege el riñón frente a la toxicidad de doxorubicina.

El mecanismo por el cual el compuesto I parece proteger frente a nefrotoxicidad inducida por doxorubicina implica la inhibición de fibrosis tal como se demuestra por la inhibición significativa de la expresión de CTGF en riñones tratados con el compuesto I. La figura 11 ilustra la expresión de ARNm de CTGF. La doxorubicina aumenta en un 24,1% la expresión de ARNm de CTGF en riñones. El tratamiento previo con el compuesto I induce una disminución significativa de la expresión de CTGF que muestra la actividad anti-fibrótica del compuesto I.

CTGF también se regula mediante TGF- β . La figura 12 ilustra la expresión de ARNm de TGF- β en riñones. La doxorubicina aumenta en un 73% la expresión de ARNm de CTGF- β en riñones. El tratamiento previo con el compuesto I induce una disminución del 26% de la expresión de TGF- β .

Se incluyen títulos en el presente documento para referencia y para ayudar a localizar determinadas secciones. Estos títulos no pretenden limitar el alcance de los conceptos descritos a continuación de los mismos, y estos conceptos pueden ser aplicables en otras secciones a lo largo de toda la memoria descriptiva. Por tanto, no se pretende que la presente invención se limite a las realizaciones mostradas en el presente documento sino que se le debe proporcionar el alcance más amplio compatible con las características novedosas y los principios dados a conocer en el presente documento.

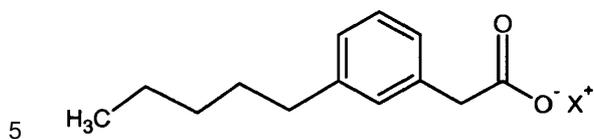
Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye uno o más de tales compuestos, y la referencia a “el método” incluye las referencias a etapas y métodos equivalentes conocidos para los expertos habituales en la técnica que pueden modificarse o sustituirse por los métodos descritos en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por lo menos, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos en vista del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo habituales. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se busca obtener. A pesar de que los parámetros e intervalos numéricos que exponen el alcance amplio de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se notifican de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de manera inherente determinados errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de pruebas, análisis estadísticos, etc.

Debe entenderse que los ejemplos y las realizaciones descritos en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y que los expertos en la técnica sugerirán diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos y deben incluirse dentro de la presente invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Sal representada por la fórmula:



en la que X^+ es una sal de adición de base.

2. Sal según la reivindicación 1, en la que X^+ es un catión sodio, potasio o litio.

3. Sal según la reivindicación 1, en la que X^+ es un catión sodio.

4. Composición farmacéutica que comprende una sal según cualquier reivindicación anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un estado seleccionado de (i) trastornos sanguíneos, (ii) trastornos renales, nefropatías y/o complicaciones de trastornos renales; (iii) enfermedades relacionadas con inflamación; y (iv) trastornos relacionados con estrés oxidativo.

6. Sal para su uso según la reivindicación 5, en la que el estado es anemia o neutropenia.

7. Sal para su uso según la reivindicación 5, en la que el estado es nefropatía.

8. Sal para su uso según la reivindicación 5, en la que el estado requiere nefroprotección frente a efectos tóxicos que surgen del tratamiento con un agente quimioterápico.

9. Sal para su uso según la reivindicación 5, en la que el estado es una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmunitario o una enfermedad autoinmunitaria.

10. Sal para su uso según la reivindicación 9, en la que la enfermedad relacionada con inflamación se selecciona de artritis, lupus eritematoso sistémico (LES), PTI, glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, uveítis, esclerodermia, miositis, síndrome de Reiter y síndrome de Wegener.

11. Sal para su uso según la reivindicación 5, en la que el estado es un trastorno relacionado con estrés oxidativo seleccionado de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, artritis, aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Alzheimer, síndrome de fatiga crónica y enfermedades autoinmunitarias.

12. Procedimiento para preparar la sal de sodio de ácido 3-pentilfenilacético, comprendiendo el procedimiento:

a) calentar una mezcla de (3-bromofenil)acetato de etilo y 1-pentino en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, para proporcionar (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo;

b) reducir el (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo para dar (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo; y

c) hidrolizar el (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que se lleva a cabo el calentamiento en un tubo sellado.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que se calienta el tubo a 80°C durante 2 h.

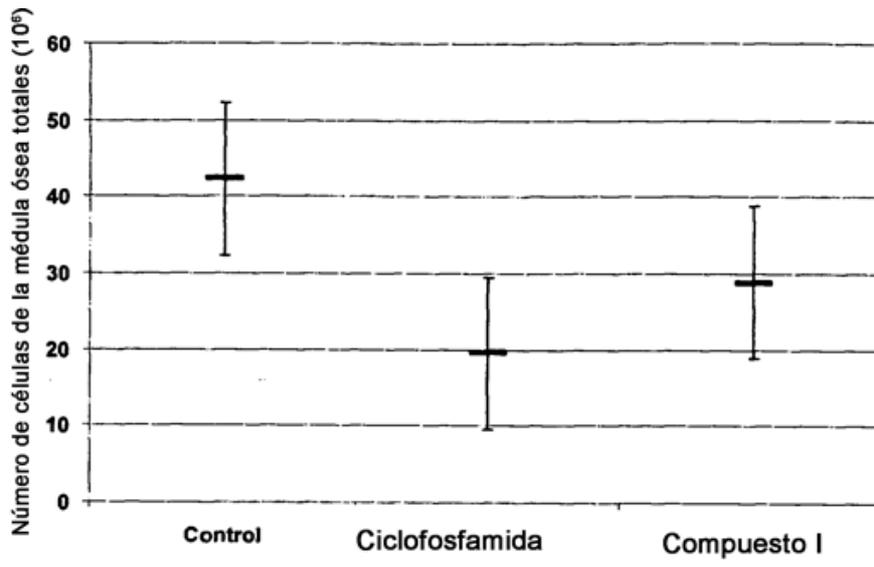


FIGURA 1

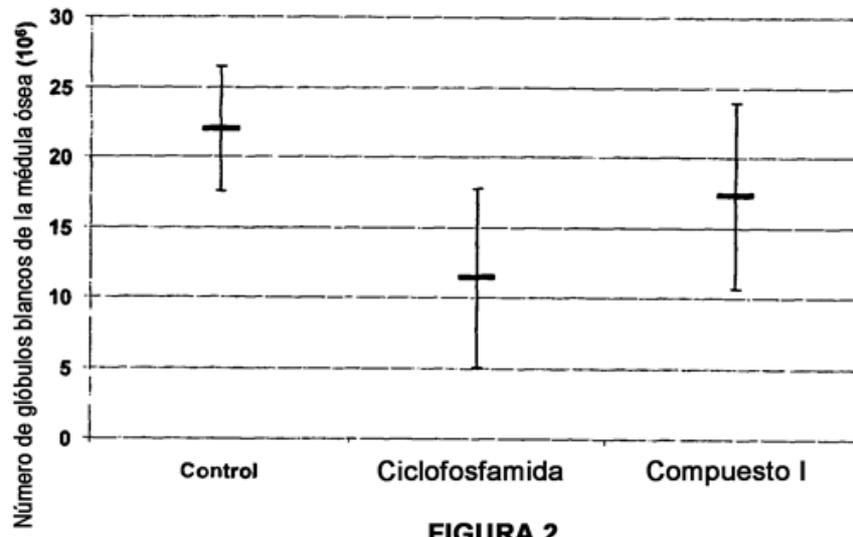


FIGURA 2

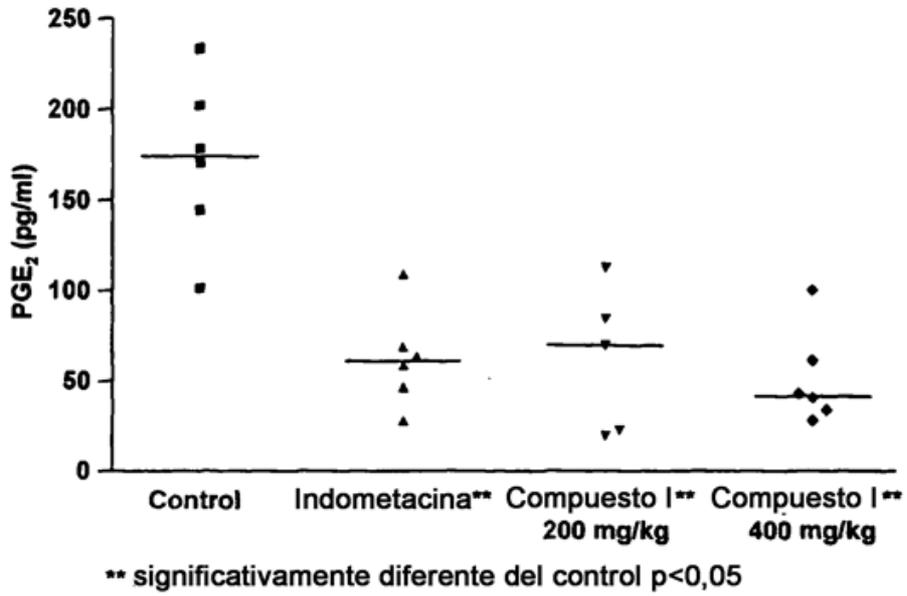


FIGURA 3

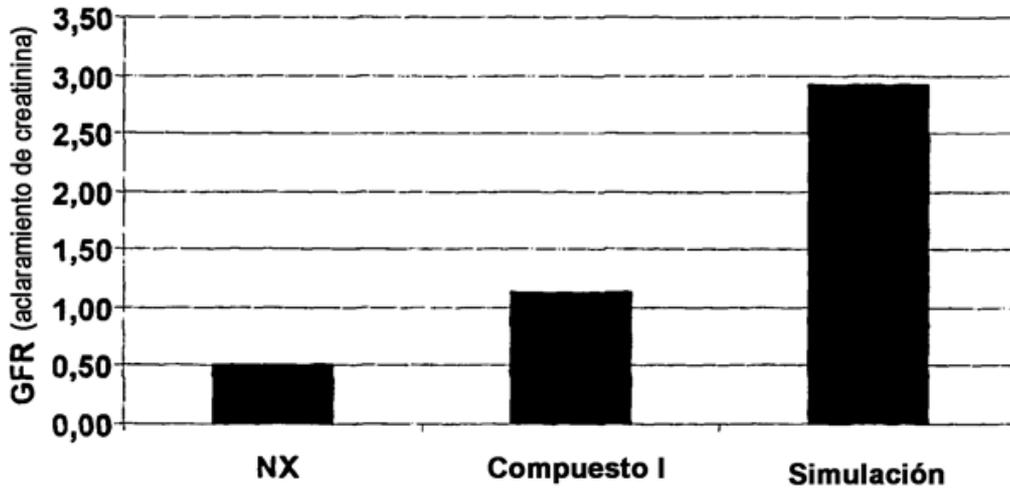


FIGURA 4

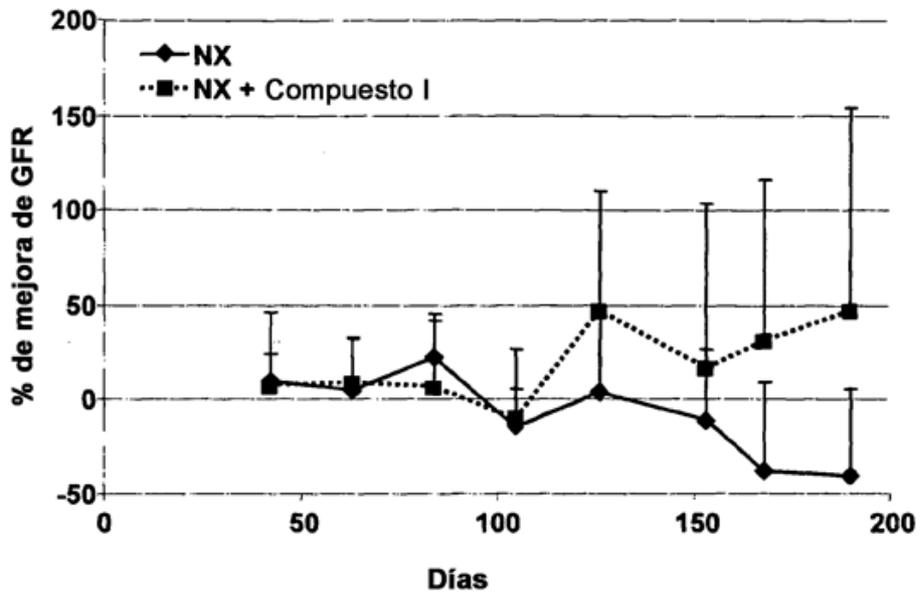


FIGURA 5

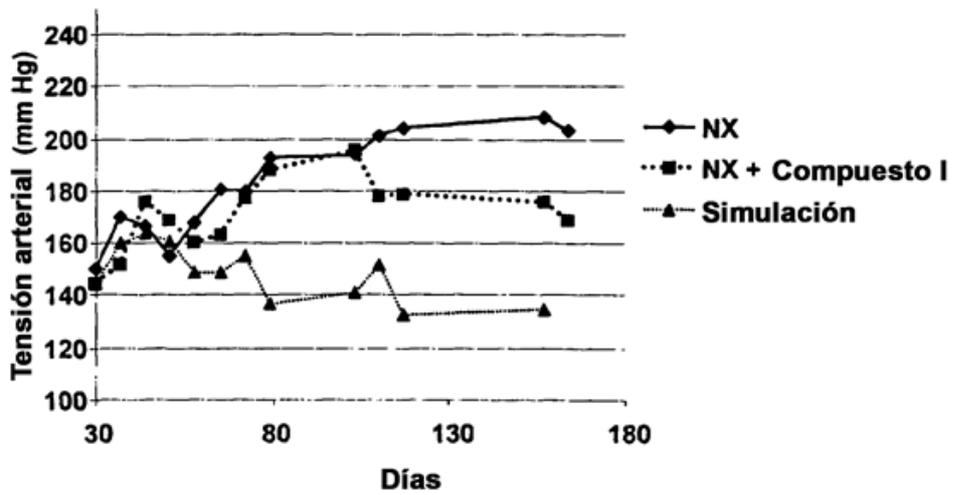


FIGURA 6

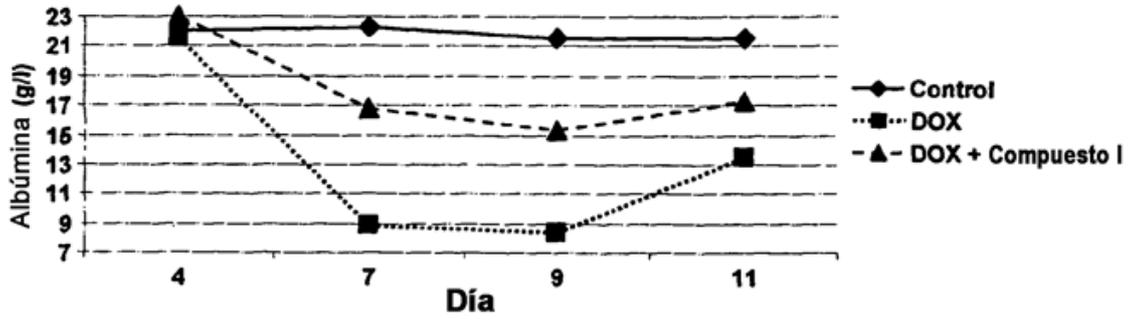


FIGURA 7

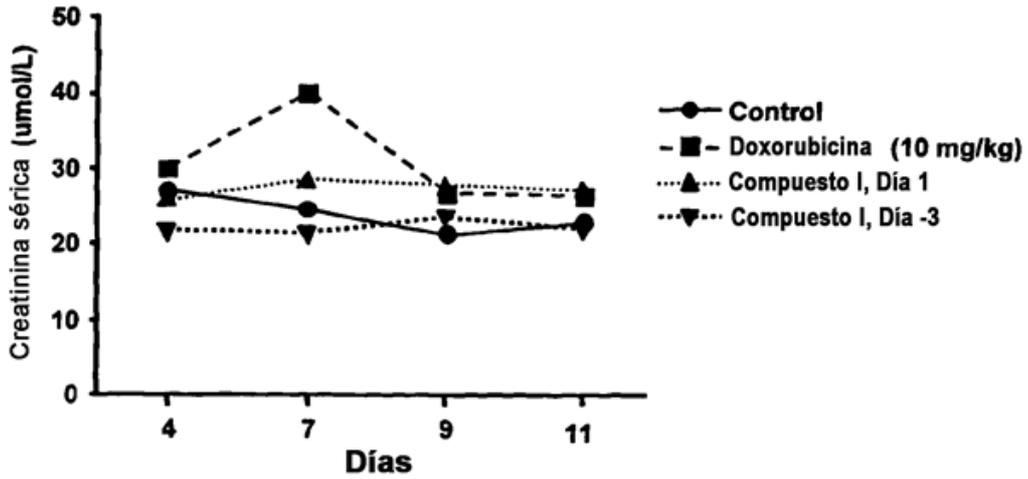


FIGURA 8

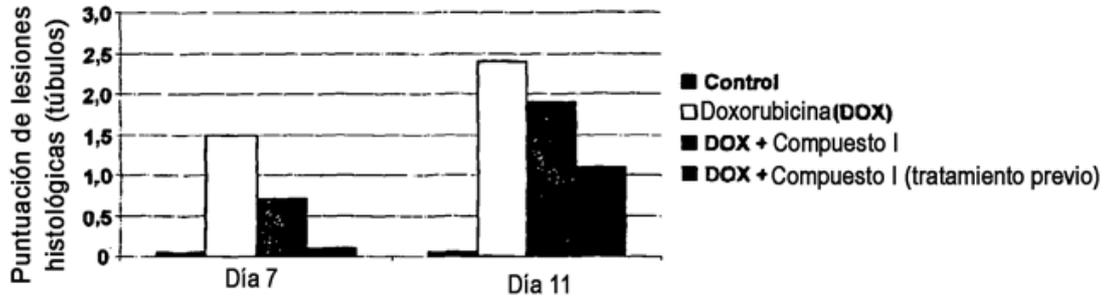


FIGURA 9

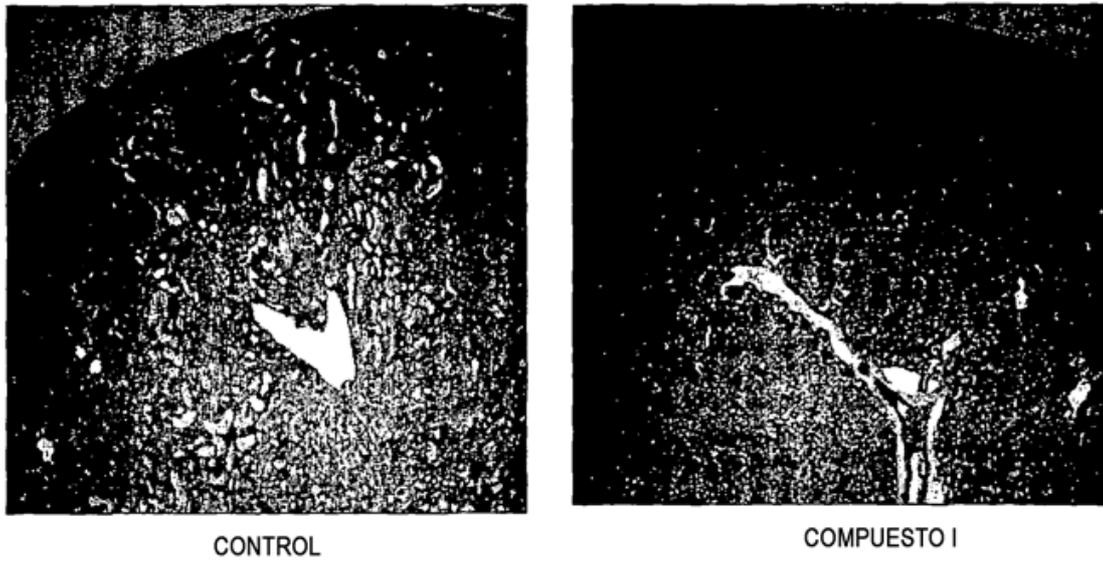


FIGURA 10

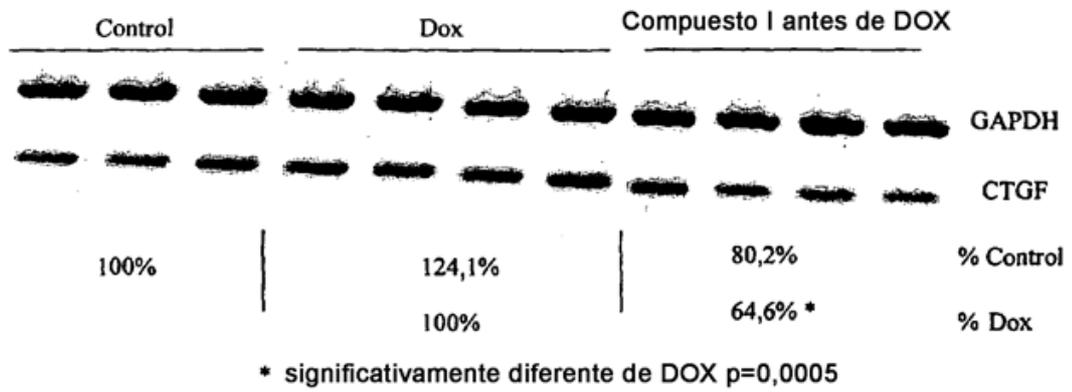


FIGURA 11

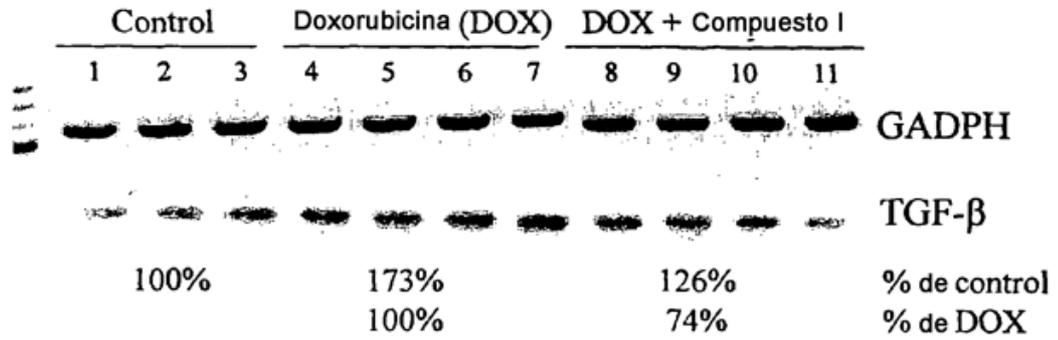


FIGURA 12