

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 858**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09800423 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2305653**

54 Título: **Agente terapéutico para insuficiencia renal crónica**

30 Prioridad:

23.07.2008 JP 2008190085

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

01.04.2015

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, FUKO;
ISEKI, KATSUHIKO;
KURUMATANI, HAJIMU y
MIYAMOTO, MITSUKO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 532 858 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para insuficiencia renal crónica

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica que tiene una cadena principal no prostanoide y contiene un agonista del receptor de PGI₂ como ingrediente eficaz.

10

ANTECEDENTES TÉCNICOS

Recientemente, el número de pacientes que necesitan diálisis debido a una disminución de la función renal tiende a incrementarse año tras año. Las razones para ello incluyen cambios en el entorno vital, envejecimiento y el incremento del número de pacientes que padecen nefropatía diabética debido al incremento del número de pacientes que padecen diabetes mellitus en los últimos años.

La insuficiencia renal es el estado en el que la excreción de metabolitos de nitrógeno, agua y/o electrolitos es insuficiente debido a la obstrucción del flujo sanguíneo en el riñón, disminución de las nefronas funcionales y/u obstrucción de las vías urinarias, que causan incapacidad de mantener la homeostasis cuantitativa y cualitativa del fluido corporal. La insuficiencia renal incluye insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica, y ambas de éstas muestran incrementos de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica. Sin embargo, dado que muestran grandes diferencias en la velocidad de evolución del estado de enfermedad y en la reversibilidad de la disminución de la función renal, son evidentemente enfermedades diferentes. La insuficiencia renal aguda aparece súbitamente y evoluciona a diario (con un incremento del nivel de creatinina sérica en no menos de 0,5 mg/dl al día como criterio) pero, mediante la eliminación de su causa, un control de todo el cuerpo suficiente y el tratamiento farmacológico o tratamiento por diálisis apropiado, puede esperarse básicamente la recuperación de la función renal (documento no de patente 1). Por otro lado, el establecimiento de insuficiencia renal crónica requiere un largo periodo de tiempo. Es decir, cuando una nefropatía que puede causar glomerulonefritis o nefropatía diabética ha evolucionado gradualmente año tras año dando como resultado incrementos evidentes de BUN y el nivel de creatinina sérica, al paciente se le diagnostica insuficiencia renal crónica. En este momento, cuando se observa el incremento del nivel de creatinina sérica, la función de filtración para productos de desecho de bajo peso molecular, que es la función más importante del riñón, disminuye marcadamente; la tasa de filtración glomerular no es mayor del 50%; y la disminución de la función renal es irreversible. Después del establecimiento de insuficiencia renal crónica, la función renal disminuye gradualmente durante varios años y, cuando la tasa de filtración glomerular ha disminuido a no más del 10%, la insuficiencia renal crónica está en la fase terminal, y es necesaria diálisis o trasplante renal. Por lo tanto, en terapia de insuficiencia renal crónica en la fase conservadora, es importante retardar el momento de la transición a diálisis todo lo posible (documentos no de patente 2 y 3).

Los ejemplos de las enfermedades causantes de insuficiencia renal crónica incluyen enfermedades nefropáticas, tales como nefropatías primarias; trastornos renales debidos a enfermedades sistémicas; nefropatías congénitas; infecciones renales; trastornos renales debidos a sustancias nefrotóxicas; y enfermedades obstructivas de las vías urinarias. Entre éstas, los ejemplos de las principales enfermedades causantes incluyen glomerulonefritis crónica, nefropatía diabética, pielonefritis crónica, nefroesclerosis y nefropatía quística. Especialmente, las proporciones de glomerulonefritis crónica, nefropatía diabética y nefroesclerosis son elevadas y, debido al drástico incremento del número de pacientes que padecen diabetes mellitus en los últimos años, la proporción de insuficiencia renal crónica cuya enfermedad causante es nefropatía diabética se ha incrementado significativamente.

En insuficiencia renal crónica, síntomas clínicos, tales como congestión pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva debida a una diuresis reducida; síntomas neurológicos y psicóticos debidos a la evolución de uremia; anemia debida a una disminución de la eritropoyetina producida en el riñón; y desequilibrios electrolíticos, tales como hiponatremia e hipercalemia; así como síntomas digestivos, metabolismo óseo anormal y metabolismo de azúcares anormal, se observan habitualmente independientemente de la enfermedad causante de la insuficiencia renal crónica.

Además, se dice que la insuficiencia renal crónica tiene un mecanismo común de evolución que es independiente de su enfermedad primaria. Por ejemplo, en un libro de texto de medicina interna utilizado habitualmente, aparece la siguiente descripción: "En general, en insuficiencia renal crónica, la evolución de insuficiencia renal crónica se observa incluso durante un periodo en que la enfermedad primaria es suprimida, de modo que se considera que existe un mecanismo común de la disminución de la función renal diferente de la causa de cada nefropatía". (Documento no de patente 4).

Además, se sabe que la insuficiencia renal crónica muestra síntomas clínicos comunes incluso en casos en los que la enfermedad causante subyacente es diferente. Es decir, se dice que "Independientemente de si la enfermedad es primaria o secundaria, la mayoría de las nefropatías con un proceso crónico dan como resultado una disminución irreversible de la función renal después de la evolución del estado de enfermedad y, a continuación, llegan a llamarse insuficiencia renal crónica. Este estado de enfermedad finalmente causa un tipo de síndrome llamado

uremia, en el que la diferencia dependiendo del tipo de la enfermedad subyacente apenas se observa y aparecen síntomas clínicos comunes". (Documento no de patente 5).

Además, se dice que, en los descubrimientos patológicos del riñón, "los riñones de pacientes que padecen insuficiencia renal crónica en fase terminal muestran imágenes tisulares comunes en la mayoría de los casos, incluso en casos en los que los pacientes tienen enfermedades subyacentes diferentes y, por lo tanto, los diagnósticos patológicos de las enfermedades subyacentes a menudo son difíciles". (Documento no de patente 6).

Por lo tanto, aunque existen diversas posibles enfermedades causantes de insuficiencia renal crónica, ésta es una enfermedad característica distinguible de las otras nefropatías, dado que muestra síntomas clínicos característicos diferentes de las otras nefropatías; tiene un mecanismo común de evolución del estado de enfermedad que es diferente del de la enfermedad primaria; muestra descubrimientos característicos que no reflejan su enfermedad causante en los descubrimientos patológicos; y su terapia requiere un procedimiento terapéutico específico para insuficiencia renal crónica.

Durante la fase conservadora antes de empezar la diálisis, la terapia de insuficiencia renal crónica se basa en dietoterapias que incluyen dietas bajas en proteínas y dietas altas en calorías, y también incluye restricción de sal y agua así como la utilización de un fármaco antihipertensor para el tratamiento de la hipertensión, que es un factor de riesgo para exacerbación de la insuficiencia renal crónica. Además, para ralentizar la evolución del estado de enfermedad o para mejorar la uremia, en algunos casos pueden utilizarse preparaciones adsorbentes de carbón activado orales. Sin embargo, a pesar de estas terapias, la evolución de la insuficiencia renal no puede prevenirse bien actualmente, y el número de pacientes que requieren hemodiálisis debido a la aparición de síntomas urémicos debidos a la evolución del trastorno de la función renal se incrementa de forma constante. La tasa de supervivencia de pacientes con insuficiencia renal crónica que comenzaron la diálisis ha mejorado gracias a los recientes avances de la terapia de hemodiálisis, pero sigue habiendo muchos problemas que incluyen no solamente el requisito de 2 a 3 veces por semana de visita al hospital, sino también la aparición de complicaciones de diálisis de larga duración, infecciones, riesgos incrementados de aparición de alteraciones cardiovasculares, elevado coste médico y similares. Especialmente en casos en los que el paciente comenzó la diálisis debido a nefropatía diabética, la tasa de supervivencia a los cinco años es de tan solo no más del 50% (documento no de patente 7).

Tal como se ha mencionado anteriormente, en pacientes con insuficiencia renal crónica, se producen diversas complicaciones características de insuficiencia renal crónica. Entre éstas, la anemia, que se desarrolla y se exagera a medida que la función renal disminuye, es especialmente problemática. La anemia comienza a desarrollarse cuando el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina en sangre comienzan a incrementarse, y casi todos los casos de pacientes de diálisis y similares en insuficiencia renal en fase terminal que, a continuación, causa hipobulia, fatigabilidad fácil, disnea, vértigo postural y similares, que causan notables disminuciones de la calidad de vida de los pacientes.

Previamente, se llevó a cabo transfusión para terapia de anemia debida a insuficiencia renal crónica, pero la terapia con una preparación de eritropoyetina recombinante (preparación de rHuEPO) se ha convertido actualmente en de realización habitual. Sin embargo, para esta terapia se han señalado problemas, tales como el hecho de que la terapia con esta preparación requiere visita al hospital y se acompaña de dolor debido a que es administrada por vía subcutánea, y la existencia de pacientes resistentes a fármacos debido a la aparición de autoanticuerpos. Por lo tanto, se requiere un agente profiláctico o terapéutico para anemia debida a insuficiencia renal crónica, que pueda administrarse fácilmente, cuya gestión de la administración de dosis pueda realizarse en casa, y cuyos efectos secundarios sean pequeños.

En los últimos años, se ha señalado la implicación significativa del oxígeno activo en la evolución de la insuficiencia renal crónica y la exacerbación de complicaciones de insuficiencia renal crónica. La superóxido dismutasa (ésta puede abreviarse en lo sucesivo como SOD) está ampliamente distribuida en los organismos vivos de animales, plantas, microorganismos y similares, y es especialmente importante entre las enzimas que descomponen radicales de aniones superóxido (esto puede abreviarse en lo sucesivo como O_2^-) que son oxígeno activo altamente reactivo. En insuficiencia renal crónica, la actividad de SOD contenida en el riñón o el hígado disminuye, y la disminución está fuertemente implicada en la disminución de la función renal y la aparición y exacerbación de complicaciones de insuficiencia renal crónica, tales como alteraciones cardiovasculares, que son causadas por el oxígeno activo (documento no de patente 8).

En insuficiencia renal crónica, sustancias de bajo peso molecular (sustancias urémicas) que se acumulan en el organismo vivo a medida que la función renal disminuye, causan el desarrollo de síntomas clínicos característicos de insuficiencia renal crónica, lo que causa la exacerbación de alteraciones cardiovasculares y una disminución adicional de la función renal. El sulfato de indoxilo es una sustancia de bajo peso molecular producida mediante el proceso en el que el indol producido en el intestino a partir de triptófano es absorbido al interior del organismo vivo, seguido por ser metabolizado en el hígado. Dado que el sulfato de indoxilo es excretado principalmente desde el riñón, la excreción eficiente es imposible en insuficiencia renal crónica debido a la disminución de la función renal, de modo que el nivel en sangre de sulfato de indoxilo se incrementa. Un interés reciente se ha centrado en el sulfato de indoxilo como una de las sustancias causantes responsables de la exacerbación de diversas complicaciones de

insuficiencia renal crónica y la exacerbación de alteraciones cardiovasculares debido a disfunción endotelial (documento no de patente 9). También es conocido que el propio sulfato de indoxilo está implicado en la exacerbación de trastornos renales (documento no de patente 10).

5 El sulfato de indoxilo es excretado activamente mediante OAT-3, que es un transportador de aniones orgánicos que existe principalmente en los túbulos renales, y es conocido que OAT-3 disminuye en insuficiencia renal crónica (documento no de patente 11).

10 Además, es conocido que los niveles sanguíneos de diversos fármacos, especialmente aquellos del tipo de excreción renal, se incrementan más fácilmente en insuficiencia renal crónica en comparación con individuos sanos. Por lo tanto, en muchos casos, en pacientes con insuficiencia renal crónica, la aparición de efectos secundarios de fármacos es más frecuente y la determinación de dosis apropiadas de fármacos es difícil. Las disminuciones de transportadores de fármacos en el riñón están implicadas en fenómenos, tales como uno de los mecanismos de los mismos.

15 Por lo tanto, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica, es importante no solamente suprimir la disminución en la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular, sino también suprimir la anemia y el incremento de oxígeno activo causados como complicaciones de la insuficiencia renal crónica en la medida de lo posible, así como prevenir la disminución de los transportadores que se produce con el trastorno renal en la medida de lo posible.

20 La prostaglandina (PG) es un grupo de compuestos de origen natural que muestran diversas actividades fisiológicas, y tienen la cadena principal de ácido prostanoico en común. Las PG de origen natural se agrupan, en base a las características estructurales de sus anillos de cinco miembros, en PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI y PGJ, y se agrupan además en subclases, tales como 1, 2 y 3 en base a la existencia de insaturación y/u oxidación. Además, sus análogos principalmente sintéticos son conocidos. La PGI₂, que es habitual entre los derivados de PGI, también se denomina prostaciclina, y es conocido que es una sustancia que tiene una fuerte acción de inhibición de la agregación plaquetaria y acción vasodilatadora periférica.

25 Ya es conocido que PGI₂ y varios compuestos entre los derivados de la misma son eficaces para animales modelo de enfermedad para glomerulonefritis y nefropatía diabética, y son clínicamente eficaces. Sin embargo, dichos descubrimientos sobre PGI₂ y derivados de la misma están destinados a enfermedades primarias sin aparición de insuficiencia renal crónica. En esta fase, el trastorno renal se evalúa con la proteinuria y/o la microalbúmina urinaria, que se incrementan a medida que la función barrera de la membrana basal glomerular en el riñón para macromoléculas se deteriora. Los efectos farmacológicos también se evalúan en base a las disminuciones de estos parámetros.

30 Además, también se ha descrito la eficacia de los derivados de PGI₂ en insuficiencia renal crónica (documentos de patente 1 a 10, documentos no de patente 12 a 15). Por ejemplo, se han descrito resultados con derivados de m-fenileno PGI₂ que incluyen beraprost sódico, resultados que se obtuvieron utilizando una rata modelo sometida a nefrectomía parcial y una rata modelo que padecía insuficiencia renal crónica que se preparó mediante administración de un anticuerpo anti-membrana basal y cuya enfermedad primaria era nefritis (documento de patente 1 y documento no de patente 12). Para una evaluación exacta de la función renal en insuficiencia renal crónica, se utiliza la tasa de filtración glomerular (GFR), que es un marcador de la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular o, como alternativa, eGFR (GFR estimada: tasa de filtración glomerular estimada) o aclaramiento de creatinina y, además, se utiliza el nivel de creatinina sérica o BUN, que se incrementa a medida que la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular disminuye. También en el documento de patente 1 y el documento no de patente 12, el nivel de creatinina sérica y BUN se utilizan como índices para evaluación de los efectos farmacológicos. Es decir, en estos modelos en rata, se confirmó la aparición de insuficiencia renal crónica definida con un nivel de creatinina sérica y BUN más elevados que sus niveles normales, seguida por el comienzo de la administración de un compuesto de un derivado de m-fenileno PGI₂. Seguidamente, se demostró que los incrementos de los marcadores para insuficiencia renal crónica, es decir, el nivel de creatinina sérica y el valor de BUN, se suprimieron en comparación con aquellos en el grupo de control.

35 En el documento de patente 13, se describe que un derivado de PGI₂, cicaprost, mejoraba la microalbuminuria en un modelo canino de insuficiencia renal crónica leve, pero esta evaluación se realizó utilizando el modelo en el que la GFR se mantuvo a un nivel del 82% con respecto al nivel normal, de modo que el modelo no había desarrollado insuficiencia renal crónica, con lo que se espera que la GFR no sea mayor del 50%. Además, el efecto descubierto era simplemente una disminución de la microalbuminuria, que es un cambio reversible, en lugar de una mejoría de la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular.

40 Se ha descrito que, en pacientes con insuficiencia renal crónica, la administración de beraprost sódico redujo la velocidad de disminución de la función renal, que está indicada por la disminución del aclaramiento de creatinina o del recíproco de creatinina sérica (bibliografía no de patentes 14). Se describe que un derivado de PGI₂, treprostnilo, mejoraba la función renal de cara a la producción de orina en pacientes con insuficiencia renal crónica, pero la observación se realizó meramente en diuresis, y no se ha mostrado si la insuficiencia renal crónica mejora o no

(documento de patente 2).

Se ha demostrado que la hipoxemia puede promover la producción de eritropoyetina mediante una producción incrementada de PGE₂ y PGI₂ endógenas renales (documento no de patente 15). Aunque el riñón está en condiciones hipóxicas en insuficiencia renal crónica y, por lo tanto, se considera que las producciones de PGE₂ y PGI₂ endógenas, así como eritropoyetina, se incrementan, la anemia grave es problemática. La razón para esto no está clara, pero se considera que, en insuficiencia renal, el efecto de mejoría mediante el mecanismo según esta bibliografía puede no funcionar suficientemente.

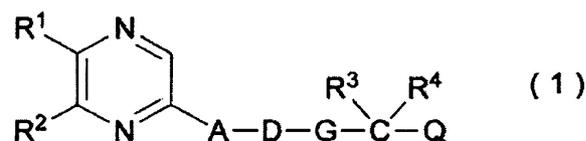
En términos del efecto de mejoría sobre anemia por PGI₂ o un derivado de la misma, se han descrito resultados que muestran mejoría de anemia en pacientes de diálisis de larga duración solamente para beraprost sódico (documento no de patente 16). Sin embargo, lo que esta bibliografía muestra es mejoría de anemia en pacientes de diálisis de larga duración en los que la mayoría de las células renales han perdido sus funciones intrínsecas. La mejoría de anemia en un modelo en rata de insuficiencia renal crónica en la presente invención es mejoría de anemia en insuficiencia renal crónica en la fase conservadora, en la que una parte de las funciones celulares en el riñón se mantiene, de modo que el estado de enfermedad es diferente del de la bibliografía anterior. Por lo tanto, el alcance del efecto de beraprost sódico en insuficiencia renal crónica en la fase conservadora no puede suponerse a partir de esta bibliografía, y no hay divulgación sobre esto en la bibliografía, de modo que no puede suponerse ninguna diferencia notable en el efecto entre los derivados de PGI₂. Además, se ha descrito un efecto de mejoría de beraprost sódico sobre uremia para pacientes con insuficiencia renal crónica. Aunque la anemia se describe como una de las complicaciones particulares de uremia, no existe ninguna descripción sobre un efecto de mejoría particular de la administración de beraprost sobre anemia (documento de patente 3).

Además, la administración de PGI₂ o un derivado de la misma incrementa la actividad eritrocítica de SOD en la mucosa gástrica de rata y en pacientes humanos con esclerosis sistémica que presentan síntomas de Raynaud (documentos no de patente 17 y 18), pero no hay ninguna sugerencia en absoluto de si la administración incrementa o no la actividad de SOD renal y si el efecto es o no diferente entre PGI₂ y derivados de la misma en insuficiencia renal crónica en la que el órgano diana y la enfermedad son totalmente diferentes. Además, no se ha demostrado que la administración suprima disminuciones de transportadores de aniones orgánicos renales en insuficiencia renal.

Todos de cicaprost, derivados de m-fenileno PGI₂, especialmente beraprost sódico, y además, treprostinilo, que son compuestos utilizados en las bibliografías mencionadas anteriormente, son derivados de PGI₂ producidos mediante mejora de la inestabilidad de PGI₂ de origen natural.

Por otro lado, en los últimos años, se han comenzado a desarrollar agonistas del receptor de PGI₂ que tienen una cadena principal no prostanoide.

Se ha señalado que, entre estos, los compuestos representados mediante la siguiente fórmula general:



tienen la actividad agonista del receptor de PGI₂ y muestran la acción antiplaquetaria, acción vasodilatadora, acción broncodilatadora y similares, y que estos pueden ser útiles para enfermedades, tales como ataque isquémico cerebral transitorio, neuropatía diabética, gangrena diabética y alteración circulatoria periférica. Además, en los ejemplos de este documento de patente, se ha confirmado que los compuestos tienen la acción antiplaquetaria que es un índice para la actividad agonista del receptor de PGI₂. Se ha descrito, en este documento de patente, que los compuestos representados mediante la fórmula general anterior son útiles como agentes terapéuticos para glomerulonefritis y nefropatía diabética, de forma similar a los otros agonistas del receptor de PGI₂ (documento de patente 4).

Sin embargo, no existe ninguna descripción en absoluto sobre características y eficacia notable de los compuestos representados mediante la fórmula general anterior como agentes terapéuticos para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica entre nefropatías.

Además, en los documentos de patente 5 a 10, se da a conocer que pueden utilizarse agonistas del receptor de PGI₂ que tienen cadenas principales no prostanoideas para insuficiencia renal, pero no existe ninguna descripción en absoluto sobre características y eficacia notable de los agonistas como agentes terapéuticos para insuficiencia renal crónica.

Es decir, no existe ni descripción ni sugerencia sobre el hecho de que la utilización de los compuestos anteriores como agentes terapéuticos para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica mejore la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular; mejore la anemia como una complicación significativa de insuficiencia

renal crónica; y además, incremente la actividad de SOD que desempeña un papel fundamental en la eliminación del oxígeno activo; y/o suprima la disminución de los transportadores de aniones orgánicos responsables de la excreción activa de sustancias urémicas.

5 REFERENCIAS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

El documento WO 2005/087927 se refiere a la utilización de una sal de piridinio cuaternario para la preparación de un agente vasoprotector para el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades asociadas con disfunción del endotelio vascular, estrés oxidativo y/o producción insuficiente de prostaciclina endotelial PGI₂.

10 El documento EP 1 400 518 se refiere a un compuesto que es útil como agonista del receptor de PGI₂.

El documento EP 1 106 176 se refiere a un agente terapéutico para insuficiencia renal que comprende un derivado de 4,8-inter-m-fenileno prostaglandina I₂.

15 El documento EP 1 913 946 se refiere a un agente terapéutico para uremia de ser humano y animales, que comprende un derivado de prostaglandina I₂.

El documento EP 1 013 639 se refiere a compuestos que son, generalmente, moduladores del receptor de IP.

20 DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de patente 1: WO 2000/067748

Documento de patente 2: WO 2005/058329

25 Documento de patente 3: WO 2007/007668

Documento de patente 4: WO 2002/088084

Documento de patente 5: WO 1997/03973

Documento de patente 6: WO 1999/21843

Documento de patente 7: WO 1999/32435

30 Documento de patente 8: WO 2001/016132

Documento de patente 9: WO 2004/034965

Documento de patente 10: JP 2000-191523 A

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

35 Documento no de patente 1: Kenjiro Kimura y otros eds., "Lecture Transcript: Renal Medicine, 1ª Ed.", Medical View Co., Ltd., 2004, pág. 270,11. 1 a 10.

Documento no de patente 2: Kenjiro Kimura y otros eds., "Lecture Transcript: Renal Medicine, 1ª Ed.", Medical View Co., Ltd., 2004, págs. 274-275.

40 Documento no de patente 3: Masaomi Nangaku, Folia Pharmacol Jpn, 118: 68-70, 2001.

Documento no de patente 4: "Hyper Reference for Internal Medicine", Nakayama Shoten Co., Ltd., 1997.

Documento no de patente 5: Kiyoshi Kurokawa ed., "Nephrology - Approach from Pathophysiology", Nankodo Co., Ltd., 1995, pág. 345, columna de la izquierda, 11. 1 a 7.

45 Documento no de patente 6: Kiyoshi Kurokawa ed., "Nephrology - Approach from Pathophysiology", Nankodo Co., Ltd., 1995, pág. 347, columna de la izquierda, 11. 3 a 5.

Documento no de patente 7: Villar E, y otros, J Am Soc Nephrol, 18: 2125-2134. 2007.

Documento no de patente 8: Vaziri ND, y otros, Kidney Int, 63: 179-185. 2003.

Documento no de patente 9: Dou L, y otros, Kidney Int, 65: 442-451. 2004.

Documento no de patente 10: Enomoto A, y otros, Ther ApherDial, 11 Suple 1: S27-31. 2007.

50 Documento no de patente 11: Villar SR, y otros, Kidney Int, 68: 2704-2713. 2005.

Documento no de patente 12: Yamada M, y otros, Eur J Pharmacol, 449: 167-176. 2002.

Documento no de patente 13: Villa E, y otros, Am J Hypertens, 6: 253-257. 1993.

Documento no de patente 14: Fujita T, y otros, Prostaglandins Leukot EssentFatty Acids, 65: 223-227. 2001.

55 Documento no de patente 15: Kiyoshi Kurokawa ed., "Nephrology - Approach from Pathophysiology", Nankodo Co., Ltd., 1995, págs. 48-49.

Documento no de patente 16: Hidekazu Moriya, Abstract for Meeting of Japanese Society for Dialysis Therapy, O-425, 2006.

Documento no de patente 17: Zsoldos T, y otros, Acta Physiol Hung, 64: 325-330. 1984.

Documento no de patente 18: Balbir-Gurman A, y otros, Clin Rheumatol, 26: 1517-1521. 2007.

60 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

65 Dado que en un paciente con insuficiencia renal crónica se produce una disminución irreversible de la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular, se demanda ralentizar la disminución para prolongar el periodo antes

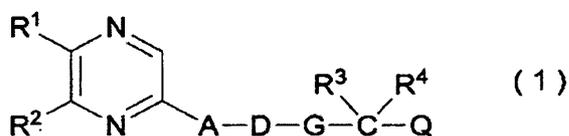
de la introducción de diálisis en la medida de lo posible. Además, es necesario conseguir la supresión de anemia como una complicación que se produce con la evolución de insuficiencia renal crónica, y la supresión del incremento del estrés oxidativo como causa de alteraciones cardiovasculares y disfunción de células endoteliales vasculares, de forma tan eficaz como sea posible. Asimismo, es necesario conseguir la mejoría de la uremia causada por insuficiencia renal crónica y la superación del incremento de los niveles sanguíneos de fármacos observados en insuficiencia renal y la dificultad en el control de los mismos. La presente invención pretende dar a conocer un agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica para mejorar estos problemas.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Los problemas anteriores pueden resolverse con un agente terapéutico para insuficiencia renal crónica que contiene como ingrediente eficaz un compuesto representado mediante la fórmula general (1) que es un agonista del receptor de PGI₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es decir, la presente invención es:

[1] un agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica que contiene como ingrediente eficaz: un compuesto representado mediante la fórmula general (1) a continuación:



[en la que

R¹ y R² representan, cada uno independientemente, arilo;

A representa NR⁵, O, S, SO o SO₂;

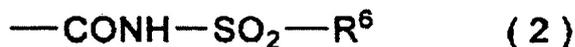
R⁵ representa alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

D representa alquilenilo C₂-C₆ o alqueniileno;

G representa O, S, SO o SO₂;

R³ y R⁴ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

Q representa carboxilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, tetrazolilo o la fórmula general (2) a continuación:



(en la que R⁶ representa alquilo C₁-C₆)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[2] el agente terapéutico para insuficiencia renal crónica, según [1], en el que

R¹ y R² representan fenilo;

R⁵ representa alquilo C₁-C₆;

D representa alquilenilo C₂-C₆;

G representa O;

R³ y R⁴ representan hidrógeno; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2);

[3] el agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según [1] ó [2], en el que

A representa NR⁵;

R⁵ representa alquilo C₃-C₆ ramificado;

D representa butileno; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2);

[4] el agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según uno cualquiera de [1] a [3], en el que

R⁵ representa isopropilo; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2);

[5] el agente terapéutico para insuficiencia renal crónica, según uno cualquiera de [1] a [4], en el que

Q representa carboxilo;

[6] el agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según uno cualquiera de [1] a [5], en el que la insuficiencia renal crónica está en la fase conservadora.

EFECTO DE LA INVENCION

Comenzando la administración de un compuesto representado mediante la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (éste puede denominarse en los sucesivos como "compuesto de la presente invención") después de que una nefropatía evolucionara hasta causar insuficiencia renal crónica, no solamente puede conseguirse la supresión de la disminución de la función renal para filtrar sustancias de bajo peso molecular, sino también la recuperación de la función. Además, dado que el compuesto de la presente invención tiene efectos para mejorar la anemia que es una complicación única de insuficiencia renal crónica; así como para incrementar la actividad de SOD, que disminuye en insuficiencia renal crónica; y para suprimir la disminución de OAT-3 implicado en la excreción de sustancias urémicas; el compuesto de la presente invención puede mejorar las alteraciones cardiovasculares y la disfunción de células endoteliales vasculares debidas a insuficiencia renal crónica.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra valores de creatinina sérica en un grupo de ratas que padecen insuficiencia renal crónica a las que se les administró la sal sódica del compuesto 1.
 La figura 2 muestra el BUN en un grupo de ratas que padecen insuficiencia renal crónica a las que se les administró la sal sódica del compuesto 1.
 La figura 3 muestra el aclaramiento de creatinina en un grupo de ratas que padecen insuficiencia renal crónica a las que se les administró la sal sódica del compuesto 1.
 La figura 4 muestra cambios del nivel plasmático del compuesto 1, después de la administración oral del compuesto 1 y el compuesto 2.

MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

Los ejemplos del "arilo" en el compuesto representado mediante la fórmula general (1) incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Los ejemplos del "alquilo C₁-C₆" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo e isohexilo.

Los ejemplos del "alquenilo C₂-C₆" incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

Los ejemplos del "cicloalquilo C₃-C₆" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los ejemplos del "alquilenilo C₂-C₆" incluyen etenileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

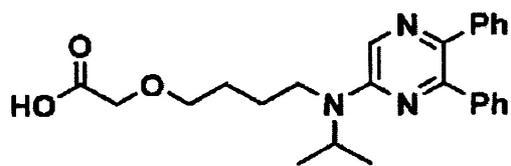
Los ejemplos del "alquenileno C₂-C₆" incluyen etenileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 4-metil-3-pentenileno, 1-hexenileno, 2-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno y 5-hexenileno.

Los ejemplos del "alcoxi C₁-C₆" en el "alcoxi C₁-C₆ carbonilo" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tercbutoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, n-hexiloxi e isohexiloxi.

Los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención incluyen, en casos en los que el compuesto representado mediante la fórmula general (1) es básico, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico y ácido bromhídrico; y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido alcanforsulfónico.

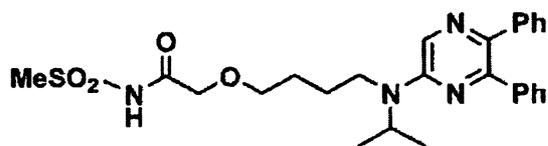
Los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención incluyen, en casos en los que el compuesto representado mediante la fórmula general (1) es ácido, sales de metales alcalinos, tales como la sal sódica y la sal potásica; y sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal cálcica.

Entre los compuestos representados mediante la fórmula general (1), se utiliza de la forma más adecuada el compuesto 1, en el que R¹ y R² representan fenilo; A representa NR⁵; R⁵ representa isopropilo; D representa butileno; G representa O; R³ y R⁴ representan hidrógeno; y Q representa carboxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Compuesto 1

5 Además, entre los compuestos descritos anteriormente, también se utilizan de forma especialmente adecuada compuestos en los que el carboxilo correspondiente a Q en la fórmula general (1) se sustituye por su equivalente alcoxi C₁-C₆ carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo), tetrazolilo o la fórmula general (2). En particular, la fórmula general (2) en la que R⁶ representa alquilo C₁-C₆ es preferente, y el compuesto 2, en el que R⁶ representa alquilo C₁ (metilo), se utiliza de forma especialmente preferente.



Compuesto 2

10
15 “Insuficiencia renal crónica”, en la presente invención, significa un estado en el que la función de filtración renal disminuye gradualmente durante un largo periodo de tiempo y la anomalía funcional persiste durante un largo periodo. Más particularmente, puede decirse que es una afección o un síndrome en el que el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y el valor de creatinina sérica son elevados o se incrementan de forma persistente. Esta definición es esencialmente equivalente a las definiciones en los libros de texto descritos en la sección de ANTECEDENTES TÉCNICOS. Más concretamente, en el caso del ser humano, a los pacientes que muestran un valor de creatinina sérica de no menos de 1,4 mg/dl en base a la medición mediante el procedimiento enzimático, valor que se observa durante no menos de 1 mes, se les puede diagnosticar con seguridad insuficiencia renal crónica. En otras especies animales, el valor absoluto de creatinina sérica puede variar, pero a aquellos se les puede diagnosticar que han desarrollado insuficiencia renal crónica cuando el valor es más elevado que el intervalo normal.

25 “Insuficiencia renal crónica en la fase conservadora” en la presente invención significa, en insuficiencia renal crónica, la fase antes de insuficiencia renal crónica en fase terminal en la que el mantenimiento de la vida es imposible sin diálisis o trasplante renal. La presente invención puede emplearse de forma especialmente eficaz para insuficiencia renal crónica en la fase conservadora, en la que la mayoría de las funciones renales están disminuidas pero aún permanecen.

30 Además, la presente invención puede emplearse de forma especialmente eficaz en casos en los que el aclaramiento de creatinina, la eGFR o la tasa de filtración glomerular (GFR) medida en realidad mediante el procedimiento de aclaramiento de inulina o similar, es menos de 60 ml/min/1,73 m² en ser humano, o en casos en los que estos índices disminuyen no más del 50% con respecto a los valores normales en animales. La presente invención puede emplearse preferentemente también en casos en los que, en ser humano, la función renal disminuyó a menos de 40 ml/min/1,73 m² o menos de 30 ml/min/1,73 m².

35 Los ejemplos de la enfermedad causante de insuficiencia renal crónica en la presente invención incluyen todas las enfermedades nefropáticas, tales como nefropatías primarias; trastornos renales debidos a enfermedades sistémicas; nefropatías congénitas; infecciones renales; trastornos renales debidos a sustancias nefrotóxicas; y enfermedades obstructivas de las vías urinarias. Ejemplos particulares de las mismas incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, glomerulonefritis crónica; nefropatía diabética; pielonefritis crónica; nefritis progresiva aguda; gestosis; nefropatía quística; nefroesclerosis; hipertensión maligna; trastornos renales debidos a diversas colagenopatías, tales como SLE; nefropatía amiloide; nefropatía gotosa; insuficiencia renal por trastorno metabólico; tuberculosis; nefrolitiasis; tumores malignos de riñón/vías urinarias; uropatía obstructiva; mieloma; e hipoplasia renal.

40 La insuficiencia renal cuyo tratamiento (éste puede representarse como “terapia”) es posible mediante la presente invención es insuficiencia renal crónica, especialmente insuficiencia renal crónica en la fase conservadora. La presente invención tiene un efecto no solamente para mejorar la función de filtración disminuida del riñón, sino también para mejorar alteraciones cardiovasculares y disfunción de células endoteliales que son especialmente problemáticas en insuficiencia renal crónica, mejorando la anemia e incrementando la actividad de SOD.

45 “Anemia”, en la presente invención, significa anemia que se produce con insuficiencia renal crónica. Más particularmente, la anemia puede diagnosticarse mediante un recuento de eritrocitos, contenido de hematocritos y/o hemoglobina disminuidos, y/o similares, y es conocido que su incidencia se incrementa a medida que la fase evoluciona después de la fase de trastorno de la función renal.

Además, dado que el agente terapéutico de la presente invención puede administrarse por vía oral, el dolor causado por inyección subcutánea puede evitarse, y el agente puede tomarse fácilmente todos los días en casa sin visitar un hospital, de modo que la anemia puede mejorar de forma segura y diversos síntomas debidos a anemia pueden controlarse.

5 El efecto de mejoría mediante la presente invención sobre la disminución de la actividad de SOD que se observa en insuficiencia renal crónica se reveló por primera vez. Dado que SOD desempeña un papel fundamental en la reducción/eliminación del estrés oxidativo en el organismo vivo, en la presente invención puede esperarse la mejoría de una disminución adicional de la función renal debida a un estrés oxidativo incrementado. Además, mediante la
10 presente invención puede esperarse la mejoría de episodios cardiovasculares, tales como disfunción vascular y disfunción de células endoteliales vasculares, que es conocido que se incrementan debido a insuficiencia renal crónica.

15 En la presente invención, se reveló que el compuesto de la presente invención suprime la disminución de OAT-3, un transportador de aniones orgánicos en una ruta de excreción principal para sulfato de indoxilo que es importante como sustancia urémica. Por lo tanto, se espera que la administración del compuesto de la presente invención pueda suprimir la disminución de la excreción de sulfato de indoxilo. Además, en casos en los que transportadores de aniones están implicados en la excreción de un agente, los efectos secundarios del agente pueden reducirse mediante la supresión del incremento en su nivel sanguíneo, y puede determinarse fácilmente una dosis apropiada
20 del agente.

Por lo tanto, dado que el compuesto de la presente invención muestra los efectos de mejoría de anemia, incremento de SOD renal y supresión de la disminución de transportadores de fármacos en insuficiencia renal crónica, el compuesto de la presente invención presenta rasgos extremadamente preferentes como agente que se utilizará para
25 el tratamiento de insuficiencia renal crónica.

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2002/088084.

30 Además, en la presente invención, el agente terapéutico puede contener no menos de dos tipos de compuestos de la presente invención, o puede contener otro derivado de prostaglandina I₂ tal como se ha mencionado anteriormente y/o un agente terapéutico conocido para una nefropatía. Los ejemplos de dicho agente incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina II, así como fármacos antihipertensores, tales como bloqueantes de calcio y β-bloqueantes. Además, el agente terapéutico de la
35 presente invención puede utilizarse, preferentemente, en combinación con un fármaco antiplaquetario tal como persantina o dipiridamol; una estatina cuyo efecto terapéutico se ha descrito para nefropatías; y/o similares, o puede prepararse como una mezcla con ellos.

40 Además, dado que el compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de anemia debido a insuficiencia renal crónica, también es posible utilizarlo en combinación con una preparación de rHuEPO y/o una preparación de hierro, permitiendo de este modo incrementar el intervalo de administración de dosis y reducir los efectos secundarios de la preparación de rHuEPO y/o la preparación de hierro. Además, también son posibles la preparación de una mezcla con dichas preparaciones y la utilización con otra preparación de SOD y/o inhibidor de
45 estrés oxidativo y la preparación de una mezcla con ellas.

El agente terapéutico de la presente invención puede utilizarse de forma especialmente eficaz en mamíferos. Puede utilizarse en mamíferos humanos y no humanos, preferentemente animales domésticos, tales como perro, gato, conejo, rata y cobaya.

50 En casos en los que el agente terapéutico de la presente invención para insuficiencia renal crónica se utiliza en ser humano, la dosis adecuada es de 1 a 10000 µg/adulto, preferentemente de 5 a 5000 µg/adulto por administración en términos de la cantidad del compuesto representado mediante la fórmula (1) como ingrediente activo, que se administra de 1 a 4 veces al día durante 1 día o más, preferentemente durante no menos de 3 días.

55 En casos en los que el agente terapéutico de la presente invención se utiliza en un mamífero no humano, la dosis adecuada es de 0,1 µg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de 1 µg/kg a 50 mg/kg en términos de la cantidad del compuesto representado mediante la fórmula (1) como ingrediente activo, que se administra de 1 a 4 veces al día durante 1 día o más, preferentemente durante no menos de 3 días.

60 El procedimiento de administración puede ser cualquier procedimiento de administración, y los ejemplos del mismo incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, administración oral, administración subcutánea, administración intravenosa e intravascular, administración intramuscular, administración pulmonar, administración intraduodenal y administración intraperitoneal. Además, un procedimiento en el que el fármaco es administrado directamente a una zona dañada en un tejido u órgano que muestra un daño especialmente notable, administración que se realiza de
65 manera directa o después de haber sido impregnado en una base apropiada, también se utiliza preferentemente.

En casos en los que el agente terapéutico de la presente invención para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica contiene un agente terapéutico para insuficiencia renal crónica conocido como componente adicional, la dosis descrita anteriormente puede reducirse considerando la acción y el efecto del componente adicional.

5 Como el agente terapéutico de la presente invención que se utiliza en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, pueden utilizarse uno o varios tipos de derivados pueden utilizarse tal cual están, o estos pueden ser administrados por vía oral en forma de un sólido que contiene los aditivos descritos a continuación. Los ejemplos de los aditivos incluyen excipientes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato cálcico y sulfato cálcico; aglutinantes, tales como almidones, dextrina, goma arábiga, goma tragacanto, metilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico; agentes disgregantes, tales como almidones, polivinilpirrolidona y celulosa cristalina; lubricantes, tales como estearato de magnesio y talco; agentes colorantes; y agentes aromatizantes.

15 El agente terapéutico de la presente invención que se utiliza en el tratamiento de insuficiencia renal crónica puede utilizarse en diversas formas de dosificación, y ejemplos particulares de las mismas incluyen formas de dosificación que se utilizan convencionalmente, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos, trociscos, cápsulas, bolas, jarabes y aerosoles. Además, el agente terapéutico de la presente invención puede administrarse por vía parenteral en forma de una solución esterilizada y también puede utilizarse otro soluto, tal como cloruro sódico o glucosa, necesario para hacer a la solución del agente isotónica.

20 Dependiendo de las características de los fármacos respectivos, pueden aplicarse controles de liberación, tales como aquellos que consiguen liberación sostenida o liberación retardada. En dichos casos, pueden emplearse una gran diversidad de procedimientos de administración para administración tanto oral como parenteral, y ejemplos de los mismos incluyen un procedimiento que utiliza una bomba implantable para liberación sostenida (por ejemplo, minibomba Alzet) y un procedimiento que utiliza el fármaco dispersado en un polímero biodegradable que es degradado gradualmente en el tracto intestinal.

EJEMPLOS

30 La presente invención se describirá a continuación en más detalle por medio de los ejemplos siguientes, pero la presente invención no está restringida a estos ejemplos.

Ejemplo 1

35 Acción de inhibición de la agregación plaquetaria en rata

(Procedimiento experimental)

40 Para determinar la dosis con la que la actividad agonista del receptor de PGI₂ es equivalente entre la sal sódica del compuesto 1 y beraprost sódico, la acción de inhibición de la agregación plaquetaria que es la acción farmacológica fundamental de los agonistas del receptor de PGI₂ se utilizó como índice para comparación. La sal sódica del compuesto 1 (30 mg/kg) o beraprost sódico (0,3 mg/kg) se administró por vía oral a ratas en ayunas durante 1 día, y se extrajo sangre de ellas en el momento en el que el nivel plasmático de cada compuesto se volvió máximo, es decir, 1 hora después de la administración de la sal sódica del compuesto 1 (documento no de patente: J Pharmacol Exp Ther 322: 1181-1188 2007) o 0,5 horas después la administración de beraprost sódico (documento no de patente: Xenobiotic Metabolism and Disposition 6: 713-725 1989), seguido por la medición de la agregación plaquetaria en rata inducida por ADP. En ambos grupos, el experimento se realizó con n=6. La sal sódica del compuesto 1, que era uno de los agonistas del receptor de PGI₂ utilizados en el presente documento, se sintetizó tratando a un ácido carboxílico con hidróxido sódico, ácido carboxílico que se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento de patente 4.

50 (Resultados)

55 La tasa de supresión de la agregación plaquetaria en ratas en el momento de la estimulación con 10 µM de ADP era del 47,0±7,9% en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1, y del 64,2±8,3% en el grupo al que se administró beraprost sódico, mostrando que el beraprost sódico presentaba una tendencia de supresión más fuerte, pero no había ninguna diferencia estadística entre estos (prueba t). Como resultado, se reveló que la sal sódica del compuesto 1 a una dosis de 30 mg/kg muestra una actividad agonista del receptor de PGI₂ casi equivalente a beraprost sódico a una dosis de 0,3 mg/kg.

Ejemplo 2

Efecto farmacológico en ratas que padecen insuficiencia renal crónica

(Procedimiento experimental)

65 Antisuero de conejo anti-membrana basal glomerular de rata (diluido 14 veces, 3 ml/kg) se inyectó por vía

intravenosa a ratas WKY de 8 semanas de edad, para inducir glomerulonefritis. Dos semanas después de la inducción de nefritis, se extrajo sangre, y se confirmó que el valor de creatinina sérica se ha incrementado significativamente en este momento y, por lo tanto, que la insuficiencia renal crónica ya se ha producido (grupo normal: $0,23 \pm 0,01$ mg/dl, N=4; grupo inducido con nefritis: $0,47 \pm 0,01$ mg/dl, N=21; prueba t). Además, el aclaramiento de creatinina, que se utiliza como alternativa a la tasa de filtración glomerular (GFR), era de $2,63 \pm 0,07$ ml/min (N=3) en el grupo normal, y de $1,22 \pm 0,04$ ml/min (N=21) en el grupo inducido con nefritis. Es decir, el aclaramiento de creatinina en el grupo inducido con nefritis disminuyó a no más del 50% con respecto al del grupo normal y, por lo tanto, se confirmó que el grupo inducido con nefritis desarrolló insuficiencia renal crónica cuya enfermedad primaria era glomerulonefritis. Por lo tanto, el momento del establecimiento de la insuficiencia renal crónica se definió como 2 semanas después de la inducción de nefritis. Seis semanas después de la inducción de nefritis, el aclaramiento de creatinina era de $0,33 \pm 0,10$ ml/min en el grupo de control, que correspondía al 10,2% del grupo normal ($3,24 \pm 0,13$ ml/min). Esta fase era la fase en la que se considera la introducción de diálisis en ser humano, y correspondía a la fase más grave en insuficiencia renal crónica en la fase conservadora.

Por lo tanto, 2 semanas después de la inducción de nefritis, en base al valor de creatinina sérica, las ratas que padecían insuficiencia renal crónica se agruparon en el grupo normal (sin inducción de nefritis ni administración, n=4), el grupo de control (administración de solamente un vehículo, n=7), el grupo a tratar con la sal sódica del compuesto 1 (administración de 30 mg/kg dos veces al día, n=7) y el grupo a tratar con beraprost sódico (administración de 0,3 mg/kg dos veces al día, n=7), después de lo cual se inició la administración oral de los fármacos, seguida por administración diaria de los mismos. Como vehículo para los fármacos, se utilizó solución de carboximetilcelulosa sódica al 0,25%.

A partir de 2 semanas después de la inducción de nefritis, cuando se estableció la insuficiencia renal crónica, hasta 6 semanas después de la inducción de nefritis, se realizaron recogida de orina y extracción de sangre según fuera apropiado, y el valor de creatinina sérica, BUN y aclaramiento de creatinina se midieron para cada grupo para evaluar la función renal. Además, el hematocrito, el contenido de hemoglobina y la actividad de SOD del tejido renal, que están estrechamente relacionados con el estado de enfermedad de insuficiencia renal crónica, se midieron, y se cuantificó el nivel de expresión de ARNm de un transportador de aniones orgánicos OAT-3. La actividad de SOD se midió con el kit de ensayo de SOD WST (Dojindo Laboratories), y el nivel de expresión de ARNm de OAT-3 se cuantificó utilizando el dispositivo LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I (Roche).

Seis semanas después de la inducción de nefritis, cuando la insuficiencia renal crónica en la fase conservadora evolucionó a una fase grave en el grupo de control, se realizó un análisis estadístico. En términos de diferencia estadística, se ensayó la homoscedasticidad mediante la prueba de Bartlett entre el grupo de control y los respectivos grupos a los que se administró el fármaco. En casos homoscedásticos, la prueba paramétrica de Dunnett se realizó entre los respectivos grupos a los que se administró el fármaco y el grupo de control mientras que, en casos heteroscedásticos, la prueba no paramétrica de Dunnett se realizó entre ellos, utilizando un nivel de significación de menos del 5%.

(Resultado 1)

Tal como se muestra en la figura 1, el valor de creatinina sérica en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 se mantuvo bajo en comparación con aquel en el grupo de control hasta 6 semanas después de la inducción de nefritis. Tal como se muestra en la figura 2, el BUN en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 se mantuvo bajo en comparación con aquel en el grupo de control hasta 6 semanas después de la inducción de nefritis. Tal como se muestra en la figura 3, el aclaramiento de creatinina en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 se mantuvo elevado en comparación con aquel en el grupo de control hasta 6 semanas después de la inducción de nefritis. Además, el aclaramiento de creatinina en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 se incrementó significativamente 6 semanas después de la inducción de nefritis con respecto a aquel al comienzo de la administración (2 semanas después de la inducción de nefritis) (2 semanas después de la inducción: $1,21 \pm 0,06$ ml/min; 6 semanas después de la inducción: $1,48 \pm 0,11$ ml/min; prueba t), de modo que se demostró que la sal sódica del compuesto 1 no solamente tiene un efecto para suprimir la evolución del estado de enfermedad de insuficiencia renal crónica sino también un efecto evidente para mejorar la función de filtración renal.

Los resultados de comparación de las acciones de los respectivos fármacos 6 semanas después de la inducción de nefritis se muestran en la tabla 1. El valor de creatinina sérica en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 era significativamente más bajo que el del grupo de control, pero no se descubrió ninguna diferencia estadística del valor de creatinina sérica entre el grupo al que se le administró beraprost sódico y el grupo de control (test no paramétrico de Dunnett). El BUN en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 era significativamente más bajo que el del grupo de control, pero no se descubrió ninguna diferencia estadística de BUN entre el grupo al que se le administró beraprost sódico y el grupo de control (test no paramétrico de Dunnett). El aclaramiento de creatinina en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 era significativamente más elevado que el del grupo de control, y el aclaramiento de creatinina en el grupo al que se le administró beraprost sódico también era significativamente más elevado que el del grupo de control (prueba paramétrica de Dunnett).

A partir de los resultados anteriores, se demostró que la sal sódica del compuesto 1 tiene un efecto de mejoría más excelente sobre la función renal en comparación con beraprost sódico.

5 [Tabla 1]

Parámetros de la función renal en ratas que padecen insuficiencia renal crónica, 6 semanas después de la inducción de nefritis

	Valor de creatinina sérica (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Aclaramiento de creatinina (ml/min)
Control	2,03±0,42	89,6±25,1	0,33±0,10
Sal sódica del compuesto 1	0,47±0,04*	26,8±2,49*	1,48±0,11*
Beraprost sódico	0,85±0,12	42,1±6,41	0,77±0,13*

10 Cada valor en la tabla indica la media ± error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo. El valor de creatinina sérica, BUN y aclaramiento de creatinina en el grupo normal (4 casos) eran 0,24±0,01 mg/dl, 13,5±0,09 mg/dl y 3,24±0,13 ml/min, respectivamente. El valor de creatinina sérica y BUN se sometieron al test no paramétrico de Dunnett, y aclaramiento de creatinina se sometió a la prueba paramétrica de Dunnett. p: *<0,05, en base a la
15 comparación con el grupo de control.

(Resultado 2)

20 A las 6 semanas después de la inducción de nefritis, el hematocrito (32,0±2,09%) y el contenido de hemoglobina (11,8±0,69 g/dl) en el grupo de control disminuyeron significativamente en comparación con aquellos en el grupo normal (con un hematocrito del 44,1±0,34% y un contenido de hemoglobina de 16,0±0,09 g/dl) (prueba t, p<0,05). Dado que los valores en el grupo de control eran casi los mismos que aquellos en otras ratas que padecen glomerulonefritis (documento no de patente: Mol Med 4: 413-424 1998) y ratones ICGN que desarrollan espontáneamente anemia renal (documento no de patente: J Vet Med Sci 66: 423-431 2004), también se consideró
25 que las presentes ratas con insuficiencia renal crónica habían desarrollado anemia renal. Tal como se muestra en la tabla 2, el hematocrito y el contenido de hemoglobina en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 eran significativamente más elevados que aquellos en el grupo de control. Aunque el hematocrito y el contenido de hemoglobina en el grupo al que se le administró beraprost sódico eran más elevados que aquellos en el grupo de control, no mostraban ninguna diferencia estadística entre ellos (test no paramétrico de Dunnett). Por lo tanto, se sugirió que la sal sódica del compuesto 1 tiene un efecto de mejoría sobre la anemia.
30

[Tabla 2]

35 Valores de hematocrito y contenidos de hemoglobina en ratas que padecen insuficiencia renal crónica, 6 semanas después de la inducción de nefritis

Grupo	Valor de hematocrito (%)	Contenido de hemoglobina (g/dl)
Control	32,0±2,09	11,8±0,69
Sal sódica del compuesto 1	37,1±0,71*	13,7±0,28*
Beraprost sódico	33,9±0,97	12,3±0,28

40 Cada valor en la tabla indica la media ± error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo. El valor de hematocrito y el contenido de hemoglobina en el grupo normal (4 casos) eran del 44,1±0,34% y 16,0±0,09 g/dl, respectivamente. Se realizó la prueba no paramétrico de Dunnett. *p<0,05, en base a la comparación con el grupo de control.

(Resultado 3)

45 Los resultados de la medición de la actividad de SOD en el tejido renal 6 semanas después de la inducción de nefritis se muestran en la tabla 3. La actividad de SOD en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 era significativamente más elevada que la del grupo de control. Aunque la actividad de SOD en el grupo al que se le administró beraprost sódico era más elevada que aquella en el grupo de control, no mostraba diferencia estadística entre ambos (prueba paramétrica de Dunnett). Por lo tanto, se sugirió que la sal sódica del
50 compuesto 1 tenía un efecto para mejorar el estrés oxidativo debido al incremento en la actividad de SOD.

[Tabla 3]

La actividad de SOD en el tejido renal de ratas que padecen insuficiencia renal crónica, 6 semanas después de la inducción de nefritis

Grupo	Actividad de SOD (%; tomando la actividad en el grupo normal como el 100%)
Control	63,1±5,68
Sal sódica del compuesto 1	83,6±2,52*
Beraprost sódico	67,9±5,45

Cada valor en la tabla indica la media ± error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo. El cálculo se realizó tomando la actividad de SOD en el grupo normal (4 casos) como el 100%. Se realizó la prueba paramétrica de Dunnett. *p<0,05, en base a la comparación con el grupo de control.

(Resultado 4)

Los resultados de la cuantificación del ARNm del transportador de aniones orgánicos OAT-3 expresado en la corteza renal 6 semanas después de la inducción de nefritis se muestran en la tabla 4. El nivel de expresión de OAT-3 en el grupo al que se le administró la sal sódica del compuesto 1 era significativamente más elevado que el del grupo de control. Aunque el nivel de expresión de OAT-3 en el grupo al que se le administró beraprost sódico era más elevado que aquel en el grupo de control, no mostraba diferencia estadística entre ellos (prueba paramétrica de Dunnett). Por lo tanto, se sugirió que la sal sódica del compuesto 1 tiene un efecto para mejorar la excreción de sustancias urémicas suprimiendo la disminución del transportador OAT-3.

[Tabla 4]

El nivel de expresión de ARNm de OAT-3 en la corteza renal de ratas que padecen insuficiencia renal crónica, 6 semanas después de la inducción de nefritis

Grupo	Nivel de expresión de ARNm de OAT-3 (proporción con respecto a la GAPD)
Control	0,15±0,03
Sal sódica del compuesto 1	0,42±0,05*
Beraprost sódico	0,24±0,04

Cada valor en la tabla indica la media ± error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo. El nivel de expresión de ARNm de OAT-3 en el grupo normal (4 casos) era de 1,00±0,06.

*Se realizó la prueba paramétrica de Dunnett: p<0,05, en base a la comparación con el grupo de control.

Ejemplo 3

Cambios del nivel plasmático del compuesto 1 con el tiempo después de la administración del compuesto 1 y el compuesto 2 a ratas

El compuesto 1 o el compuesto 2 se administró por vía oral a ratas en una cantidad de 5 mg/kg, y el compuesto 1 se administró por vía intravenosa en una cantidad de 1 mg/kg, después de lo cual se midió la concentración del compuesto 1 en el plasma. El experimento se realizó con n=3 en cada uno de ambos grupos. El compuesto 2 se convirtió en compuesto 1 en el organismo vivo, y la biodisponibilidad no era estadísticamente diferente de aquella en el caso de administración directa del compuesto 1 (tabla 5), que muestra cambios solapantes en el nivel plasmático del compuesto 1 entre estos casos, tal como se muestra en la figura 4. Por lo tanto, se demostró que el compuesto 2 puede utilizarse de una manera similar al compuesto 1. El compuesto 1 y el compuesto 2 utilizados en este experimento se sintetizaron según el procedimiento descrito en el Documento de patente 4.

[Tabla 5]

Biodisponibilidad observada en el momento de la administración del compuesto 1 y el compuesto 2 a ratas

	Compuesto 1	Compuesto 2
Biodisponibilidad (%) ¹⁾	43,3±2,6	47,1±7,0

1) Valor después de la corrección para el peso molecular.

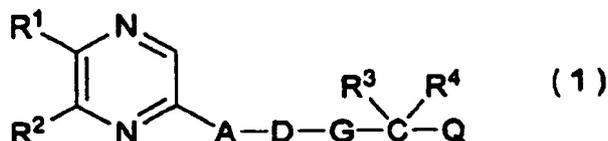
Media \pm error estándar calculada a partir de 3 casos en cada grupo.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, la sal sódica del compuesto 1 y beraprost sódico se administraron por vía oral a ratas que padecen insuficiencia renal crónica en cantidades equivalentes entre sí en términos de la actividad agonista del receptor de PGI₂, para estudiar sus efectos terapéuticos sobre la insuficiencia renal crónica. Como resultado, se reveló que la sal sódica del compuesto 1 tiene efectos superiores al beraprost sódico en términos de
10 mejoría de la función renal, mejoría de anemia, mejoría de la actividad de SOD y mejoría de la disminución de OAT-3, que está implicado en la excreción de sustancias urémicas. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención representado por la sal sódica del compuesto 1 demostró ser extremadamente útil como agente terapéutico para insuficiencia renal crónica en comparación con los otros compuestos conocidos.

15

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, que comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto representado mediante la fórmula general (1) a continuación:



[en la que

R¹ y R² representan, cada uno independientemente, arilo;

A representa NR⁵, O, S, SO o SO₂;

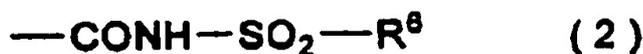
R⁵ representa alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

D representa alqueno C₂-C₆ o alquenoileno;

G representa O, S, SO o SO₂;

R³ y R⁴ representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

Q representa carboxilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, tetrazolilo o la fórmula general (2) a continuación:



(en la que R⁶ representa alquilo C₁-C₆)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según la reivindicación 1, en el que: R¹ y R² representan fenilo;

R⁵ representa alquilo C₁-C₆;

D representa alqueno C₂-C₆;

G representa O;

R³ y R⁴ representan hidrógeno; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2).

3. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

A representa NR⁵;

R⁵ representa alquilo C₃-C₆ ramificado;

D representa butileno; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2).

4. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

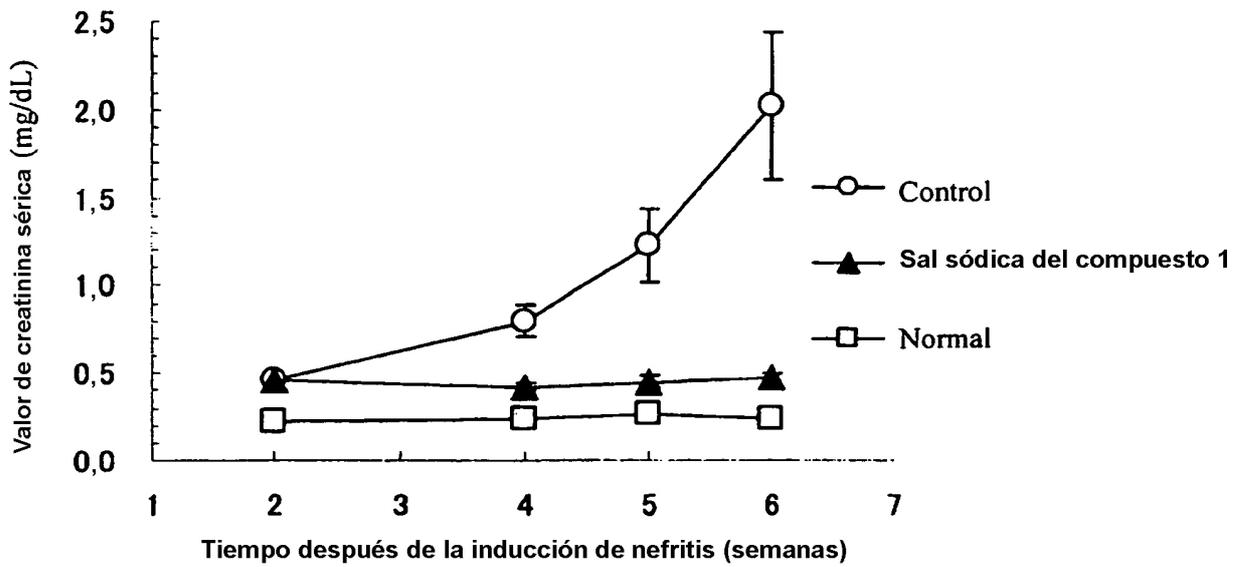
R⁵ representa isopropilo; y

Q representa carboxilo o la fórmula general (2).

5. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

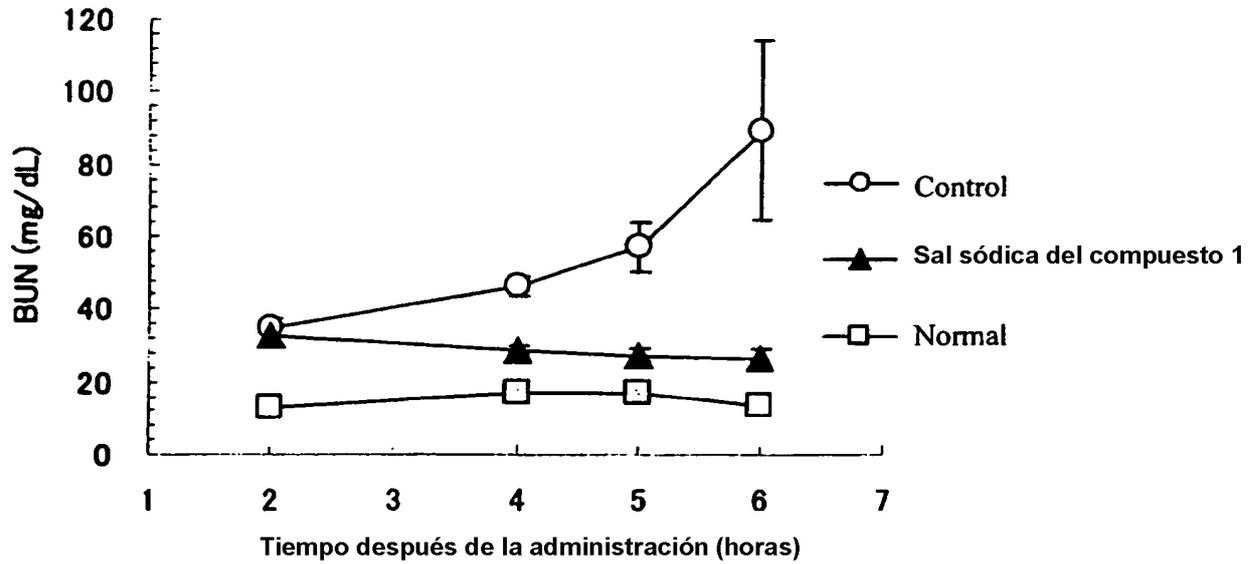
Q representa carboxilo.

6. Agente terapéutico para utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha insuficiencia renal crónica está en la fase conservadora.



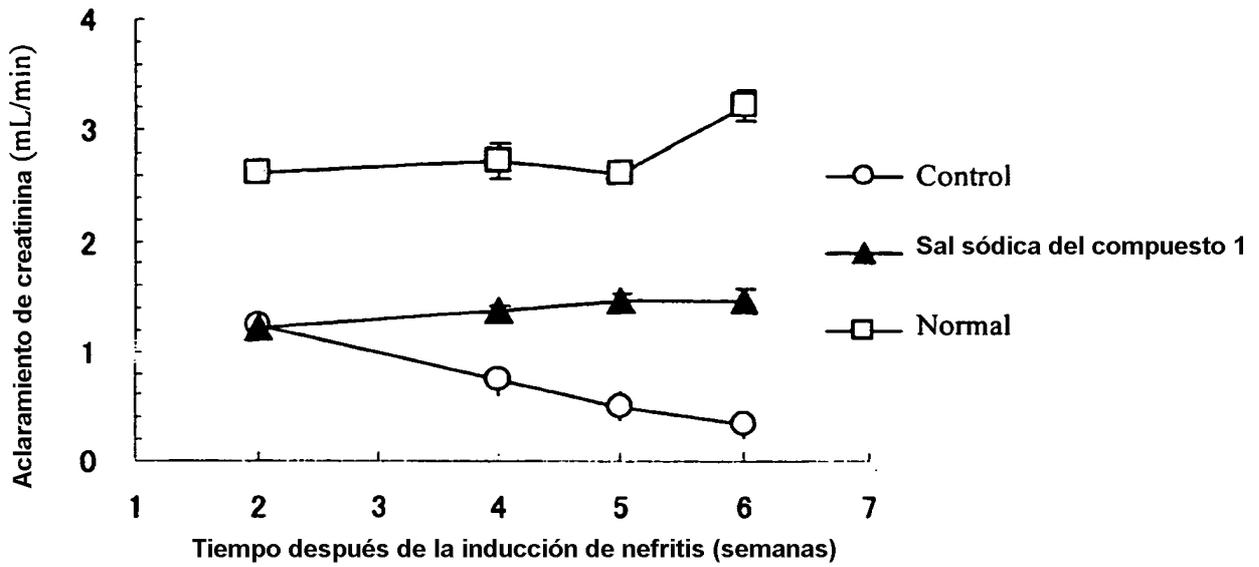
Cada valor representa la media \pm error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo o 4 casos en el grupo normal

Fig.1



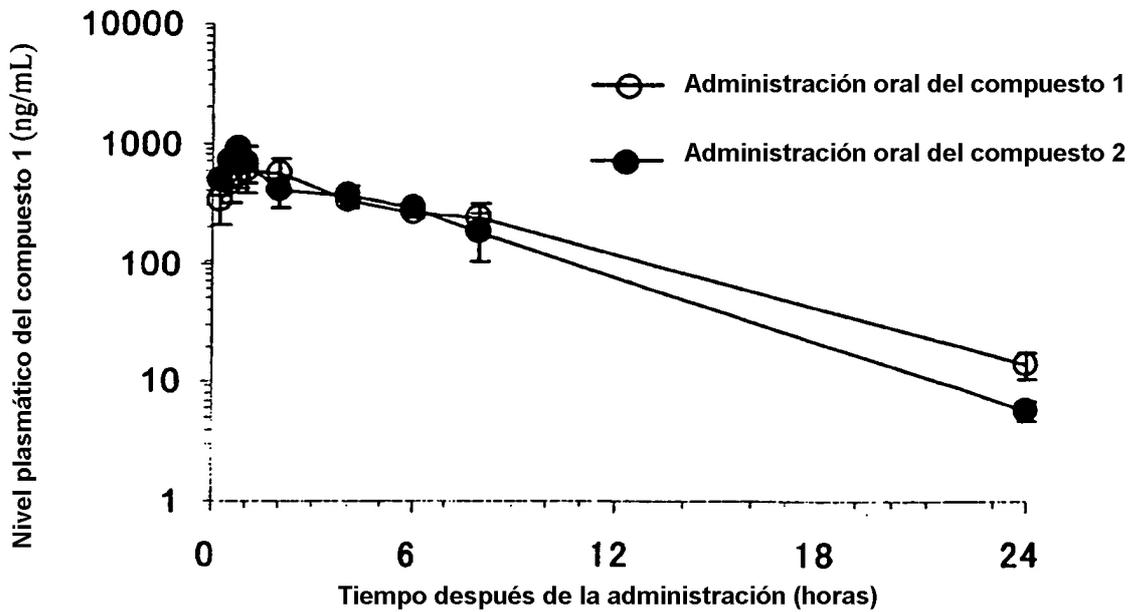
Cada valor representa la media \pm error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo o 4 casos en el grupo normal

Fig.2



Cada valor representa la media \pm error estándar calculada a partir de 7 casos en cada grupo o 4 casos en el grupo normal

Fig.3



Cada valor representa la media \pm error estándar calculada a partir de 3 casos en cada grupo

Fig.4