



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101996900564830</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>20/12/1996</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>20/06/1998</b>

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

ACIDI 5-IDROSSI- E 5-ACILOSSI-2, 3-DIIDRO-4, 6, 7-TRIMETIL-2- BENZOFURANACETI E LORO ESTERI PER IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE DIABETICHE

MI 96 A 2701

Com  
Lor  
S.p.A

ACIDI 5-IDROSSI- E 5-ACILOSSI-2,3-DIIDRO-4,6,7-  
TRIMETIL-2-BENZOFURANACETICI E LORO ESTERI PER IL  
TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE  
DIABETICHE

A nome: BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO-  
FARMACEUTICA S.p.A. - Via Morolense 87 - FERENTINO (FR)

EL/7308

\*\*\*\*\*

La presente invenzione si riferisce all'uso di acidi  
5-idrossi- e 5-acilossi-2,3-diidro-4,6,7-trimetil-2-  
benzofuranacetici e loro esteri e di composizioni  
farmaceutiche che li contengono come principi attivi  
utili in terapia per la prevenzione ed il trattamento  
delle complicanze croniche del diabete.

E' noto che il paziente diabetico va incontro ad una  
serie di complicanze che sono causa di elevata  
morbidity e mortalità. In media, i sintomi compaiono  
da 15 a 20 anni dopo la manifestazione  
dell'iperglicemia e possono presentarsi anche  
simultaneamente. Le più comuni complicanze croniche  
del diabete mellito insulino-dipendente e del diabete  
mellito non insulino-dipendente sono microangiopatie  
(nefropatia, retinopatia), macroangiopatie  
(aterosclerosi, malattia ischemica del miocardio,  
patologie cerebrovascolari ed arteriopatie  
periferiche), neuropatie, disfunzioni erettile ed

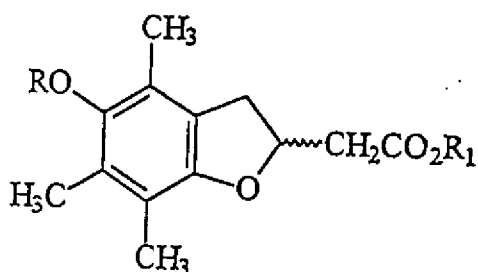
impotenza maschile, neuropatie autonome (costipazione, gastroparesi, disfunzione della vescica urinaria), dislipidemie, ipertensione. Le cause di tali complicanze sono riferibili essenzialmente alle disfunzioni vascolari (particolarmente a carico dei piccoli vasi) che sono correlate a lesioni dell'endotelio ed alla conseguente alterazione delle funzioni da esso dipendenti.

A tutt'oggi, specialmente per il diabete non insulino-dipendente, non esistono studi a lungo termine che dimostrino una qualche efficacia di interventi medici basati sulla somministrazione di farmaci per uso orale o di insulina nel ritardare o prevenire tali complicanze (B.H.R. Wolffenbuttel & T.W. van Haeften, *Drugs* 1995, 50, 263-288).

Dal punto di vista biochimico, è generalmente riconosciuto che l'alterazione del "polyol pathway" da un lato e i processi di glicazione non-enzimatica delle proteine plasmatiche e delle proteine della parete vascolare dall'altro giocano un ruolo importante nel determinare le disfunzioni vascolari nei pazienti diabetici. Questi processi, attraverso la formazione dei sottoprodotti terminali della glicazione (AGE), sono probabilmente alla base, fra l'altro, dell'alterazione dei meccanismi di controllo

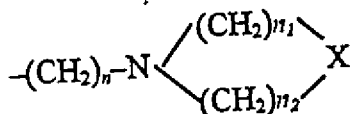
del tono vascolare, causata a sua volta dalla ridotta attività del NO. I pazienti diabetici, specialmente quelli con diabete non insulino-dipendente, presentano infatti una insufficiente risposta vasodilatatrice legata alla presenza di una disfunzione endoteliale (si veda in proposito: J. Goodfellow et al., Brit.Med.J. 1996, 312, 744-745).

Nel documento US 4,999,350 sono stati descritti gli acidi 5-idrossi- e 5-acilossi-2,3-diidro-4,6,7-trimetil-2-benzofuranacetici e i loro esteri, definiti dalla formula generale (I)



in cui R è idrogeno, acile C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, emiacile di acido bicarbossilico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>1</sub> è idrogeno, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, alchil etere del tipo -CHR<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> in cui R<sub>2</sub> è un alchile inferiore C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, e n e m variano da 0 a 6, alchil dietero del tipo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub> in cui n e m variano da 1 a 6 e p varia da 0 a 6, alchilammina del tipo -CHR<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> in cui n varia da 0 a 6, R<sub>2</sub> ha il significato sopra descritto

ed  $R_3$  e  $R_4$  sono alchili inferiori  $C_2-C_4$ , N-alchileterociclo del tipo



in cui X è  $CH_2$ , S, O,  $NR_2$  (dove  $R_2$  ha il significato precedente), n varia da 1 a 6,  $n_1$  e  $n_2$  variano da 1 a 3; ed i loro sali farmaceuticamente accettabili. Tali composti, ed in particolare l'acido ( $\pm$ )-5-acetossi-2,3-diidro-4,6,7-trimetil-2-benzofuranacetico

(raxofelast) (INN) ed il suo metabolita attivo acido ( $\pm$ )-2,3-diidro-5-idrossi-4,6,7-trimetil-2-

benzofuranacetico, sono dotati di proprietà antiossidanti ed inibenti la perossidazione lipidica, come descritto da A. Bindoli et al. in Pharmacol. Res. 1991, 24, 369-375, ed hanno altresì mostrato possedere attività mucoregolatrice ed antiischemica (si veda ad es. : G.M. Campo et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1992, 76, 287-303).

Con la presente invenzione è stato sorprendentemente scoperto che le sostanze di formula (I) come sopra definite sono in grado di ripristinare la risposta vasodilatatrice endotelio-dipendente compromessa nei pazienti diabeti. Esse possono pertanto essere

utilizzate in terapia per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze croniche del diabete mellito non insulino-dipendente e insulino-dipendente con una componente micro- e/o macrovascolare.

La presente invenzione si riferisce quindi all'uso di un composto di formula (I) come sopra definito come principio attivo per la preparazione di medicinali adatti alla prevenzione ed al trattamento di tutte le complicanze croniche con componente vascolare del diabete mellito quali le microangiopatie (nefropatia, retinopatia), le macroangiopatie (aterosclerosi, malattia ischemica del miocardio, patologie cerebrovascolari ed arteriopatie periferiche), le neuropatie, le disfunzioni erettili e l'impotenza maschile, le neuropatie autonome (costipazione, gastroparesi, disfunzione della vescica urinaria), le dislipidemie, l'ipertensione.

Particolarmente preferito è l'uso del composto di formula (I) in cui R è acetile ed R<sub>1</sub> è idrogeno (raxofelast) (INN) per gli stessi scopi di cui sopra.

I composti di formula (I) secondo la presente invenzione possono essere preparati secondo i metodi riportati in letteratura per i derivati 2,3-diidro-5-benzofuranolici, ed in particolare come descritto in US 5,041,568. Il composto di formula (I) in cui R è

acetile ed R<sub>1</sub> è idrogeno (raxofelast) (INN) può essere preparato, ad esempio, mediante ciclizzazione in ambiente acquoso alcalino di un adatto derivato dell'acido 4-(2,5-diidrossi-3,4,6-trimetilfenil)-(E)-2-butenico seguito da O-acetilazione del risultante acido (±)-2,3-diidro-5-idrossi-4,6,7-trimetil-2-benzofuranacetico.

Per tutti gli usi terapeutici della presente invenzione i composti di formula (I) possono essere somministrati oralmente, parenteralmente, per via transdermica e per via transmucosale, per via rettale o intrauretrale o per inalazione in formulazioni che li contengono quali principi attivi ad un dosaggio terapeuticamente efficace con eccipienti farmaceutici convenzionali non tossici. Il termine parenterale qui usato comprende iniezioni sottocutanee, intramuscolari, endovenose e intracavernose.

Detti composti possono essere eventualmente utilizzati singolarmente od in miscela tra di loro per la preparazione di medicinali utilizzabili in terapia.

Le composizioni farmaceutiche per l'uso orale comprendono compresse e capsule nelle quali il principio attivo è miscelato con eccipienti non tossici, farmaceuticamente accettabili. Tali eccipienti possono essere diluenti inerti, quali

calcio carbonato, sodio carbonato, lattosio, calcio fosfato o sodio fosfato; agenti granulanti o disgreganti, quali amido di grano o acido alginico; agenti leganti quali amido o gelatine; agenti lubrificanti quali magnesio stearato, acido stearico o talco.

Le compresse possono essere non rivestite o rivestite con le tecniche convenzionali per un esperto dell'arte, per ritardare la disintegrazione e l'assorbimento nel tratto gastrointestinale al fine di avere un'azione ritardata e protratta nel tempo.

Le sospensioni acquose generalmente contengono i principi attivi in miscela con gli eccipienti appropriati. Gli eccipienti possono essere agenti sospendenti, quali sodio carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, sodio alginato, polivinilpirrolidone; agenti disperdenti e bagnanti. Possono inoltre contenere uno o più preservanti, quali p-idrossibenzoato di etile o n-propile; uno o più agenti aromatizzanti; uno o più agenti dolcificanti.

Le sospensioni oleose possono essere formulate disperdendo il principio attivo in un olio vegetale o minerale; possono contenere agenti dolcificanti e aromatizzanti per rendere la preparazione palatabile.

Le polveri e i granuli dispersibili adatti alla preparazione di una sospensione acquosa per aggiunta di acqua contengono il principio attivo in una miscela con l'agente disperdente o bagnante, un agente sospendente e uno o più agenti preservanti.

Le composizioni farmaceutiche adatte all'uso della presente invenzione possono anche essere in forma di emulsione acqua/olio. La fase oleosa può essere costituita da un olio vegetale o minerale. Gli agenti emulsionanti possono essere gomme naturali quali quella di acacia, o fosfatidi naturali, ad esempio lecitine o esteri di acidi grassi naturali o sintetici. Gli sciroppi e gli elisir possono essere formulati come agenti dolcificanti, ad esempio glicerolo, sorbitolo o saccarosio.

Le composizioni farmaceutiche possono altresì essere sotto forma di soluzioni o sospensioni iniettabili sterili acquose o oleose, formulate con le tecniche note usando solventi o diluenti non tossici adatti all'uso parenterale.

I composti della presente invenzione possono essere anche somministrati per via rettale in forma di supposte. Queste composizioni possono essere preparate mescolando il principio attivo con un adatto eccipiente non irritante che è solido a temperatura

ambiente ma liquido alla temperatura rettale. Sono adatti a questo fine i polietilenglicoli e il burro di cacao.

La quantità terapeuticamente o profilatticamente efficace di un composto di formula (I) per l'uso della presente invenzione dipenderà da un numero di fattori fra cui, per esempio, l'età e il peso del paziente, la gravità della patologia specifica oggetto di trattamento, la via di somministrazione. Per ogni singola somministrazione la quantità in genere utilizzabile del composto di formula (I), può variare da 5-1500 mg/die. Tuttavia, una quantità efficace del composto di formula (I) per il trattamento di complicanze diabetiche quale ad esempio la nefropatia sarà generalmente compresa nell'intervallo 0.1-75 mg/kg di peso corporeo al giorno, più spesso nell'intervallo 1-25 mg/kg al giorno.

L'uso dei composti di formula generale (I) secondo la presente invenzione è illustrato dal seguente esempio, che non è tuttavia in alcun modo limitativo della stessa:

Esempio

Sono state eseguite rilevazioni agli arti superiori in n. 10 soggetti affetti da diabete mellito non insulino-dipendente che avevano ricevuto dosi scalari

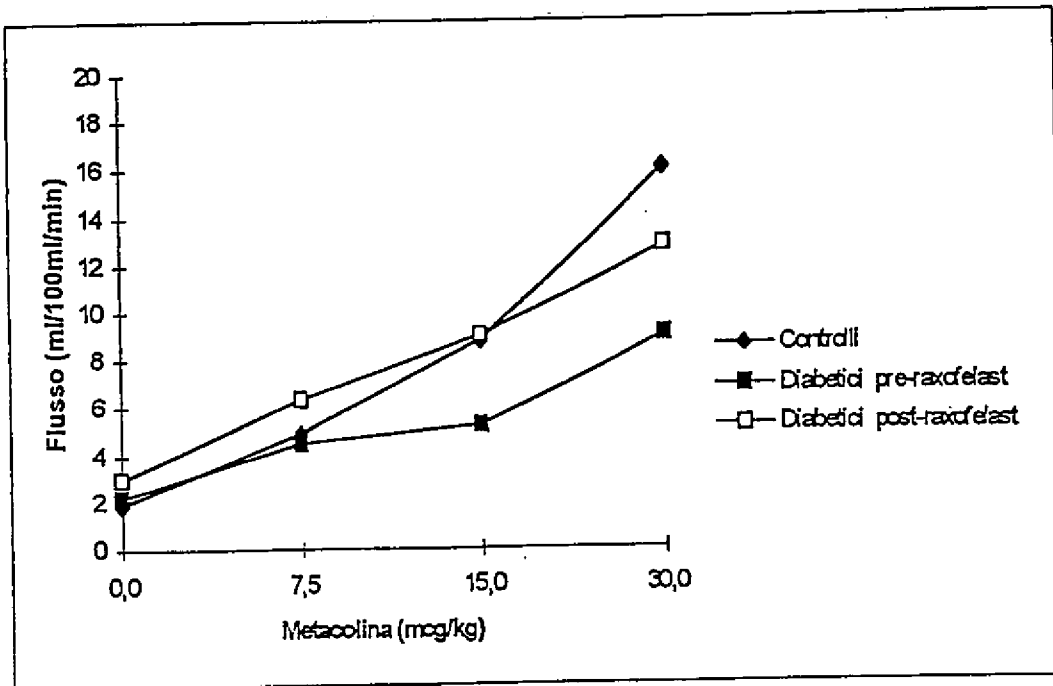
crescenti di un agente acetilcolinomimetico (metacolina) per via intraarteriosa, sia in condizioni basali che dopo trattamento ripetuto (5/6 giorni) con 1200 mg/die di raxofelast (INN) per via orale. Gli aumenti di flusso del distretto vascolare dell'arteria brachiale sono stati confrontati con quelli di n. 10 soggetti sani (controlli) sottoposti al trattamento con le medesime dosi di metacolina.

Nella Figura 1 è mostrato l'andamento relativo alla risposta vasodilatatrice (flusso arterioso misurato mediante pletismografo) in funzione dello stimolo farmacologico (metacolina) per il gruppo di pazienti diabetici prima e dopo il trattamento con raxofelast (INN) e per il gruppo di controllo. Le curve pletismografiche ottenute indicano che:

- a) la risposta vascolare dei pazienti diabetici alla somministrazione dell'agonista colinergico è significativamente inferiore a quella osservata in soggetti normali, indicando una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente (VED);
- b) nei soggetti con diabete non insulino-dipendente la VED appare significativamente migliorata dopo somministrazione di raxofelast (INN).

Figura 1

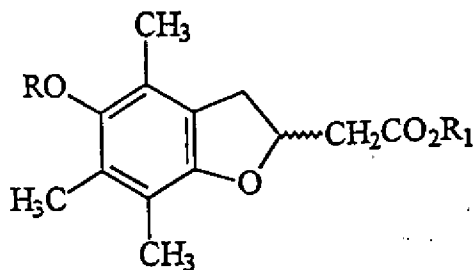
Vasodilatazione endotelio-dipendente in pazienti diabetici prima e dopo il trattamento con raxofelast (INN)



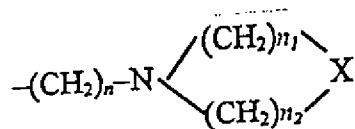
Con Lor SPA

RIVENDICAZIONI

1. Uso del composto di formula (I)



in cui R è idrogeno, acile C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, emiacile di acido bicarbossilico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>1</sub> è idrogeno, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, alchil etere del tipo -CHR<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> in cui R<sub>2</sub> è un alchile inferiore C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, e n e m variano da 0 a 6, alchil dietero del tipo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub> in cui n e m variano da 1 a 6 e p varia da 0 a 6, alchilammina del tipo -CHR<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> in cui n varia da 0 a 6, R<sub>2</sub> ha il significato sopra descritto ed R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> sono alchili inferiori C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, N-alchileterociclo del tipo



in cui X è CH<sub>2</sub>, S, O, NR<sub>2</sub> (dove R<sub>2</sub> ha il significato precedente), n varia da 1 a 6, n<sub>1</sub> e n<sub>2</sub> variano da 1 a 3; ed i loro sali farmaceuticamente accettabili, per la preparazione di un medicamento utile in terapia per

il trattamento e la prevenzione delle complicanze croniche del diabete.

2. Uso secondo la rivendicazione 1 del composto di formula (I) in cui R è acetile e  $R_1$  è idrogeno.

3. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle nefropatie diabetiche.

4. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle retinopatie diabetiche.

5. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle macroangiopatie diabetiche.

6. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle neuropatie diabetiche.

7. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle disfunzioni erettili e dell'impotenza maschile nei pazienti diabetici.

8. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione delle neuropatie autonome diabetiche.

9. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la

GM  
Cor  
LOR  
SPA

prevenzione delle dislipidemie nei pazienti diabetici.

10. Uso del composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1 o 2 per il trattamento e la prevenzione dell'ipertensione nei pazienti diabetici.

11. Uso del composto di formula (I) secondo una delle rivendicazioni da 1 a 10, per la preparazione di un medicamento contenente da 5-1500 mg/die di principio attivo.

**CON LOR S.P.A.**  
*Giuseppe Marini*



*Com*  
**CON LOR S.P.A.**