

(11) Número de Publicação: **PT 1493441 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/426** (2011.01) **A61P 1/00** (2011.01)  
**C07D 277/56** (2011.01) **A61K 31/34** (2011.01)  
**A61K 31/38** (2011.01) **A61K 31/42** (2011.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.04.08**

(30) Prioridade(s): **2002.04.08 JP 2002104894**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.01.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.31**  
**186/2011**

(73) Titular(es):

**ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
10-11, NIHONBASHI KOBUNA-CHO, CHUO-KU  
TOKYO 103-8351 JP

(72) Inventor(es):

SHIGERU UEKI JP  
YUGO MATSUNAGA JP  
RAITA HIGASHINO JP  
MASANAO KAWACHI JP  
HIROKI KATO JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA  
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **AGENTE TERAPÊUTICO PARA A DESORDEM DE COMPETÊNCIA ALIMENTAR NO ESTÔMAGO**

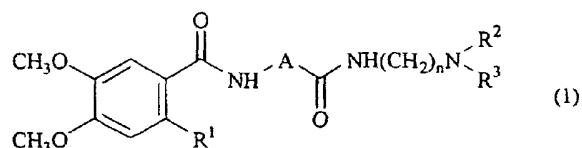
(57) Resumo:

UM AGENTE TERAPÊUTICO PARA ACOMODAÇÃO GÁSTRICA DIMINUÍDA QUE CONTÉM COMO UM INGREDIENTE ACTIVO UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (1): (EM QUE R1 REPRESENTA UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM GRUPO HIDROXILO OU UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO; A REPRESENTA UM GRUPO FURILO, UM GRUPO TIENILO, UM GRUPO TIAZOLILO OU UM GRUPO OXAZOLILO; R2 E R3 CADA UM REPRESENTA UM GRUPO ALQUILO COM 1 A 5 ÁTOMOS DE CARBONO; E N REPRESENTA UM INTEIRO DE 2 A 4), OU UM SAL DE ADIÇÃO DE ÁCIDO DO MESMO. A UTILIZAÇÃO DE UM AGENTE TERAPÊUTICO DA PRESENTE INVENÇÃO ALIVIA MUITO OS SINTOMAS CAUSADOS PELAS DESORDENS REFERIDAS, COMO A SACIEDADE PRECOCE E O INCHAÇO, POIS MELHORA O RELAXAMENTO DO FUNDO GÁSTRICO E A ACOMODAÇÃO GÁSTRICA DIMINUÍDA.

RESUMO

**"Agente terapêutico para a desordem de competência alimentar no estômago"**

Um agente terapêutico para acomodação gástrica diminuída que contém como um ingrediente activo um composto representado pela fórmula geral (1):



(em que  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um átomo de halogéneo; A representa um grupo furilo, um grupo tienilo, um grupo tiazolilo ou um grupo oxazolilo;  $R^2$  e  $R^3$  cada um representa um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono; e n representa um inteiro de 2 a 4), ou um sal de adição de ácido do mesmo.

A utilização de um agente terapêutico da presente invenção alivia muito os sintomas causados pelas desordens referidas, como a saciedade precoce e o inchaço, pois melhora o relaxamento do fundo gástrico e a acomodação gástrica diminuída.

DESCRIÇÃO

**"Agente terapêutico para a desordem de competência alimentar no estômago"**

**CAMPO TÉCNICO**

A presente invenção refere-se a um agente terapêutico para o alívio dos sintomas causados pela acomodação gástrica diminuída.

**ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO**

Os agentes terapêuticos para a desordem da motilidade do tracto gastrointestinal que têm sido utilizados clinicamente incluem, por exemplo, antagonistas da dopamina como a domperidona e a metoclopramida; agonistas opiáceos como o maleato de trimebutina; antagonista 5HT<sub>3</sub>/agonista 5HT<sub>4</sub> como o cisapride; e agonista acetilcolina como o cloreto de acetilcolina. Os presentes inventores verificaram também que uns derivados de aminotiazole e derivados de benzoilamina específicos possuem excelente actividade de melhoramento da motilidade do tracto gastrointestinal, e portanto requereram anteriormente uma patente (WO96/36619 e JP-A-10-212271).

Estes agentes terapêuticos tradicionais para a desordem da motilidade do tracto gastrointestinal foram seleccionados com base no melhoramento do potencial para a motilidade estomacal, mais especificamente com base na actividade de contracção do antró gástrico por experiências em animais, e a eficácia clínica dos mesmos foi confirmada por melhoramento do efeito no esvaziamento gástrico retardado.

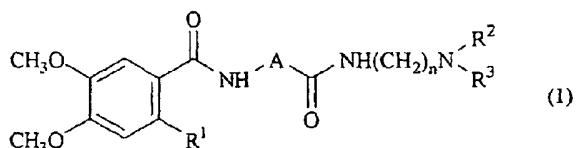
Contudo, nos últimos anos, tornou-se claro que a sensação de saciedade precoce e inchaço após a ingestão de uma refeição não pode ser suficientemente melhorada pelo melhoramento do esvaziamento gástrico. Verificou-se que é necessário o relaxamento do fundo gástrico, tal como o melhoramento da acomodação gástrica diminuída, para melhorar estes sintomas, mas não por melhoramento da motilidade estomacal; isto é, do esvaziamento gástrico (Aliment Pharmacol. Ther. 1998: 12: 761-766).

Quanto ao Cisapride, um dos agentes terapêuticos tradicionais para a desordem da motilidade do tracto gastrointestinal, foi referido o melhoramento do relaxamento do fundo gástrico após a refeição em indivíduos saudáveis normais (*Aliment Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 761-766), mas não foi referido o efeito clínico do mesmo no melhoramento da acomodação gástrica diminuída.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores estudaram extensivamente o efeito de vários compostos no melhoramento da acomodação gástrica diminuída e verificaram que um composto descrito abaixo possui uma excelente acção no relaxamento do fundo gástrico ou uma acção de alívio da acomodação gástrica diminuída e tem um efeito de melhoramento significativo na sensação de saciedade precoce e inchaço. Além disso, os presentes inventores verificaram que o composto referido possui elevada segurança, e assim completaram a presente invenção.

Nomeadamente, a presente invenção proporciona um agente terapêutico para a acomodação gástrica diminuída, em que um ingrediente activo é um composto representado pela fórmula geral (1):



(em que  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo ou um átomo de halogéneo; A representa um grupo furilo, um grupo tienilo, um grupo tiazolílico ou um grupo oxazolílico;  $R^2$  e  $R^3$  cada um representa um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono; e n representa um inteiro de 2 a 4), ou um sal de adição de ácido do mesmo.

Igualmente, a presente invenção proporciona a utilização do composto acima descrito representado pela fórmula geral (1) ou de um sal de adição de ácido do mesmo para o fabrico de um agente terapêutico para a acomodação gástrica diminuída.

Além disso, a presente invenção refere-se a um método de tratamento para a acomodação gástrica diminuída, caracterizado

pela administração de uma dosagem eficaz de um composto representado pela fórmula geral (1), ou de um sal de adição de ácido do mesmo.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Na fórmula geral (1), um átomo de halogéneo inclui um átomo de fluor, um átomo de bromo, um átomo de cloro e um átomo de iodo, dos quais é particularmente preferível um átomo de cloro; A inclui preferivelmente um grupo furilo e um grupo tiazolilo, dos quais é particularmente preferível um grupo tiazolilo; um grupo alquilo representado por R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> inclui um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo n-propilo, um grupo isopropilo, um grupo n-butilo e um grupo isobutilo, dos quais é particularmente preferível um grupo isopropilo; e o número de carbonos n é preferivelmente 2, em particular.

Entre estes compostos representados pela fórmula geral (1), os preferidos são 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto a), 2-[N-(2-cloro-4,5-dimetoxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto b), 2-[N-(4,5-dimetoxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto c), 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]furano (composto d), ou um sal de adição de ácido dos mesmos. Destes, os mais preferíveis são 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto a), 2-[N-(2-cloro-4,5-dimetoxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto b), ou um sal de adição de ácido dos mesmos, com 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropilaminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole (composto a), ou um sal de adição de ácido do mesmo sendo mais preferido.

Estes compostos representados pela fórmula geral (1) (a seguir referidos como um composto (1)), ou um sal de adição de ácido dos mesmos, estão descritos em WO96/36619 e JP-A-10-212271. O sal de adição de ácido aqui inclui um sal inorgânico como um cloridrato, um hidrogenossulfato e um nitrato; e um sal de ácido orgânico como um maleato, um acetato, um

tartarato e um citrato, dos quais um maleato, um cloridrato e um hidrato dos mesmos são particularmente preferíveis.

WO96/36619 e JP-A-10-212271 divulgam que um composto (1) possui actividade para contrair o antró gástrico. Pelo contrário, os presentes inventores verificaram, por "teste com Baróstato em cães", que um composto (1) possui uma excelente actividade de alívio na acomodação gástrica, que não é a contracção do estômago mas o relaxamento do fundo gástrico. Em virtude dessa actividade, os sintomas, incluindo a saciedade precoce e o inchaço, podem ser significativamente aliviados pela administração de um composto (1) ou de um sal de adição de ácido do mesmo.

A elevada segurança de um composto (1) ou de um sal de adição de ácido do mesmo foi confirmada pois não foi observada nenhuma anormalidade em ratinhos ICR após a administração oral de 500 mg/kg. Sabe-se que o Cisapride descrito acima tem um grave efeito secundário como a extensão do intervalo Q-T no acidente vascular cerebral, mas foi confirmado que um composto (1) ou um sal de adição de ácido do mesmo não tem esse efeito adverso.

Um composto (1) ou um sal de adição de ácido do mesmo pode ser formulado com um transportador farmaceuticamente aceitável para a preparação de uma composição para administração oral ou parentérica. Do mesmo modo que para a composição para administração oral, um composto (1) ou um sal de adição de ácido do mesmo pode ser formulado com aditivos apropriados, por exemplo, um excipiente como lactose, manitol, amido de milho e celulose cristalina; um agente aglutinante como derivados de celulose, goma-arábica e gelatina; um agente desintegrador como um sal de cálcio de carboximetilcelulose; um agente suavizante como talco e estearato de magnésio, para fazer comprimidos, pó, grânulos ou cápsulas. Estas preparações sólidas podem também ser formuladas na forma de medicamentos com revestimento entérico utilizando bases de revestimento como ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato ftalato de celulose ou um copolímero de metacrilato. Do mesmo modo que para a composição para administração parentérica, pode ser preparada uma solução para injecção por combinação com, por exemplo,

água, etanol, glicerina ou um detergente utilizado normalmente. Os supositórios também podem ser preparados utilizando uma base apropriada para supositórios.

A dosagem de um composto (1) ou de um sal de adição de ácido do mesmo depende da idade, do peso corporal, dos sintomas, do efeito do tratamento, do método de dosagem e do período de dosagem, contudo, a quantidade da administração oral é genericamente de 0,1 a 2000 mg/dia, preferivelmente no intervalo de 50 a 1000 mg/dia, e ainda em 1 a 3 porções por dia.

## **EXEMPLOS**

A presente invenção é descrita abaixo em maior detalhe com referência aos Exemplos.

### **Exemplo 1: (Teste com Baróstato em cães)**

#### **(1) Método de Teste**

Instalou-se permanentemente uma fistula gástrica (KN-365, D-14-C de Natsume Seisakusyo Co., Lda.) no centro da parede anterior do estômago de um cão mongrel macho adulto, e foi utilizada para a inserção de um saco de ar.

O cão com a fistula instalada esteve em abstenção de alimento durante um período de tempo não inferior a 18 horas, seguindo-se a abertura da fistula gástrica e a lavagem do interior de estômago por infusão de solução salina no estômago, antes do início da experiência. Este procedimento repetiu-se 2 a 3 vezes conforme apropriado. O saco de ar, (volume máximo: cerca de 750 mL) fabricado utilizando um saco de polietileno comercialmente disponível, foi inserido no estômago através da fistula gástrica e fixado utilizando um dispositivo de fixação (plug) de silicone, seguido por ligação ao instrumento baróstato e do início da medição sob condições de não restrição. A alteração do volume do saco de ar foi registada num gravador e num computador.

Após a inserção do saco de ar no estômago, o saco foi infundido uma vez com ar até aos 500 mL, seguido por evacuação completa e imediata do ar, e iniciando-se o registo por ajuste

da pressão interior inicial do saco de ar a  $6 \pm 2$  mmHg. Após a estabilização durante um período de tempo não inferior a 15 minutos, foram administrados ao estômago 50 mL de uma refeição de teste líquida (12,5 kcal, Besvion<sup>RT</sup> de Fujisawa Pharmaceutical Co., Lda.) dissolvida em água quente (30 a 40 °C). Cinco minutos após a administração da refeição de teste, administraram-se um solvente e agentes de teste por via intovenosa. Calcularam-se os volumes médios do saco de ar (mL) em cada 5 minutos antes da administração da refeição de teste, bem como antes e após a administração dos agentes de teste utilizando um sistema de análise por computador para comparação das diferenças nos volumes médios do saco de ar (mL) antes e após a administração dos agentes de teste.

## **(2) Resultados**

A administração da refeição de teste ao estômago causou um relaxamento do fundo gástrico e portanto aumentou o volume do saco de ar, o qual subsequentemente diminuiu com o tempo.

Mostram-se na Tabela 1 as alterações no volume do saco de ar após a administração dos agentes de teste em comparação com o volume médio do saco de ar após a administração da refeição de teste, isto é, 5 minutos antes da administração dos agentes de teste. O volume do saco de ar diminuiu 39,2 mL nos 5 minutos após a administração do solvente. Por outro lado, a administração de um composto a, cloridrato, melhorou o relaxamento do estômago e aumentou o volume do saco de ar em 50,8 mL. O referido efeito de expansão de um composto a ultrapassou o do cisapride.

Tabela 1

Agente	Volume (mg/kg.i.v.)	Alteração do volume do saco de ar (mL)	N
Solvente	-	-39,2±14,6	6
Composto a, cloridrato	3	50,8±16,7*	5
Cisapride	0,3	3,6±25,0	4
Valor médio ± erro padrão			
* P<0,05 vs grupo de solvente (teste Bilateral de Dunnett)			

**Exemplo 2 (Teste com Baróstato em cães)**

De acordo com o método descrito no Exemplo 1, os testes com baróstato foram efectuados utilizando um composto b, maleato, um composto c, cloridrato, e um composto d, maleato. Como se mostra pelos resultados da Tabela 2, todos os compostos b, c e d possuem uma excelente actividade de alívio da acomodação gástrica diminuída.

Tabela 2

Agente	Volume mg/kg(i.v.)	Aumento do volume do saco de ar, ΔmL	N
Composto b, maleato	1	29,7	1
Composto c, cloridrato	1	58,2	1
Composto d, maleato	3	11,4	1

**Exemplo 3: (Teste com Baróstato no ser humano)****(1) Método de registo**

Um paciente com dispepsia funcional, com base no padrão Rome II, foi mantido em jejum durante uma noite (durante um período de tempo não inferior a 12 horas). A administração oral de 300 mg de um composto a, cloridrato, e placebo foi conduzida por um médico com sensibilidade para ensaios clínicos. Trinta minutos depois, um saco de plástico adesivo de polivinilo com dois ductos (1100 mL, diâmetro máximo: 17 cm, da Meditronic-Synetics Medical Lda., Enfield, UK) foi dobrado até um pequeno pedaço e introduzido no estômago através da boca ou do nariz e os ductos foram fixados no queixo por uma fita adesiva. A localização do saco no fundo do estômago foi confirmada por radiosкопia.

O tubo de polivinil foi ligado a um regulador de pressão do volume de reposição controlado por computador. Este regulador pode monitorizar simultaneamente a pressão e o volume com uma velocidade de amostragem de 8 vezes por segundo e pode também carregar rampas de volume e passos de pressurização com várias velocidades. Os participantes no teste foram mantidos em posição reclinada e o volume de ar

pré-determinado (300 mL) foi infundido durante 2 minutos para expandir o saco no estômago, e o ar foi novamente completamente evacuado. Após a estabilização durante 10 minutos, permitiu-se que os participantes no teste se mantivessem relaxados inclinando ligeiramente os joelhos sobre uma cama.

## **(2) Concepção do Teste**

Após 30 minutos de período de adaptação, a pressão de dilatação gástrica invasiva mínima (MDP), isto é, a pressão mínima para originar um volume interior do saco não inferior a 30 mL, foi medida aumentando a pressão interior 1 mmHg por minuto. Esta pressão (MDP) equilibra a pressão intra-abdominal. Seguidamente, a pressão foi aumentada a partir da MDP de modo gradual com expansões isobáricas a cada 2 mmHg. A cada passo de aumento de pressão, registrou-se o correspondente volume interior do estômago, e manteve-se durante 2 minutos. No final de cada passo de expansão, pediu-se aos pacientes que expressassem a sensação de estimulação no abdómen superior em pontuações de 0 a 6 com esclarecimento verbal. O procedimento de expansão terminou quando o volume interior do saco atingiu 1000 mL ou o paciente se queixou de desconforto ou sofrimento (pontuação: 5 ou 6).

Adicionalmente, após 30 minutos de período de adaptação, o nível de pressão foi ajustado a MDP + 2 mmHg, e mantido durante 90 minutos. Trinta minutos depois, administrou-se uma dieta líquida mista (200 mL, 300 kcal, 13 % de proteínas, 39 % de hidratos de carbono, Nutridrink™, Nutricia) por ingestão oral, seguida por medição da tensão estomacal durante mais 60 minutos.

## **(3) Análise de dados**

Obteve-se o volume interior médio do balão para cada 2 minutos do período de expansão a partir do valor registado. Os valores limite de perceptividade e desconforto obtiveram-se por análise da correspondente pontuação perceptual para cada passo de expansão. Os valores limite de perceptividade e desconforto são definidos como a pressão inicial na pontuação perceptual não se tornar menor do que 1 e a pressão inicial na

pontuação perceptual não se tornar menor do que 5, respectivamente.

Para a avaliação da tensão estomacal antes e após a refeição, o volume médio do balão foi continuamente medido a cada 5 minutos. O valor do relaxamento máximo foi obtido como a diferença entre o volume médio antes da refeição e o volume máximo após a refeição entre os volumes médios medidos a cada 5 minutos após a refeição.

### **Pontuação de dor**

- 0 = nenhuma dor
- 1 = dor leve
- 2 = dor ligeira
- 3 = dor média
- 4 = dor intensa
- 5 = desconforto
- 6 = sofrimento

### **(4) Resultados**

O valor máximo do relaxamento do estômago após a refeição, isto é, a competência alimentar do estômago, é mostrado na Tabela 3.

Tabela 3

	Grupo placebo N=15	Grupo de administração, Composto a, cloridrato (300 mg, p.o.) N=17
Volume máx. de relaxamento antes do tratamento (mL)	345,1	295,5
Volume máx. de relaxamento após tratamento (mL)	296,1	313,4
Alteração no volume máx. de relaxamento (mL)	-55,3±106,3	24,3±172,3

Como é evidente através da Tabela 3, um composto a, cloridrato, aumentou significativamente o valor máximo do relaxamento do estômago após a refeição.

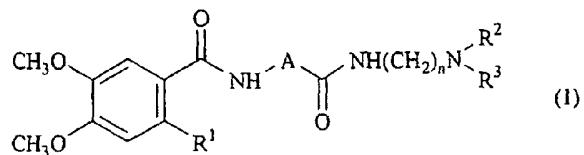
### **Aplicabilidade Industrial**

A utilização do agente terapêutico da presente invenção melhora o relaxamento do fundo gástrico e a acomodação gástrica diminuída e portanto alivia claramente os sintomas causados pelas referidas desordens, incluindo a saciedade precoce e o inchaço.

Lisboa, 2011-09-21

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto representado pela fórmula geral (1):



(em que  $R^1$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, ou um átomo de halogéneo; A representa um grupo furilo, um grupo tienilo, um grupo tiazolilo ou um grupo oxazolilo;  $R^2$  e  $R^3$  cada um representa um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono; e n representa um inteiro de 2 a 4), ou de um sal de adição de ácido do mesmo para o fabrico de um agente terapêutico para a acomodação gástrica diminuída.

2. Utilização da reivindicação 1, em que A é um grupo furilo ou um grupo tiazolilo.

3. Utilização da reivindicação 1 ou 2, em que  $R^2$  e  $R^3$  cada um representa um grupo isopropilo e n é 2.

4. Utilização de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que um composto representado pela fórmula geral (1) é o 2-[N-(4,5-dimetoxi-2-hidroxibenzoíl)amino]-4-[(2-di-isopropil-aminoetil)aminocarbonil]-1,3-tiazole ou um sal de adição de ácido do mesmo.

5. Utilização de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a acomodação gástrica é melhorada por relaxamento do fundo gástrico.

Lisboa, 2011-09-21