República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021001984-7 A2

(22) Data do Depósito: 15/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 11/05/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CONJUNTO DE PARTES, USO DE COMPOSTO, E, MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA DOENÇA RESULTANTE DE INFLAMAÇÃO PATOLÓGICA

(51) Int. Cl.: A61K 31/166; A61K 31/196; A61K 31/655; A61P 37/06; A61P 29/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/08/2018 EP 18189194.6.

(71) Depositante(es): PHARMACYL AB.

(72) Inventor(es): GUNNAR HEDLUND; ANDERS BJÖRK.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019071903 de 15/08/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/035554 de 20/02/2020

(85) Data da Fase Nacional: 02/02/2021

(57) Resumo: COMPOSTO, COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CONJUNTO DE PARTES, E, USO DE COMPOSTO. Um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em combinação com um agente 5-ASA, no tratamento de uma doença resultante de uma inflamação patológica. A combinação de um composto de fórmula (I) ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo e do agente 5-ASA e uso de tal combinação. Um conjunto de partes e uma composição farmacêutica que compreende tal combinação.

COMPOSTO, COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CONJUNTO DE PARTES, E, USO DE COMPOSTO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a compostos para uso no tratamento de doenças resultantes de inflamação patológica. Mais particularmente, a invenção refere-se a derivados de 4-alcanoilaminobenzamida para uso em combinação com agentes 5-aminossalicilato (5-ASA) no tratamento de doença intestinal inflamatória. Além disso, a invenção refere-se a combinações de derivados de 4-alcanoilaminobenzamida e agentes 5-ASA e a formulações farmacêuticas e um conjunto de partes compreendendo tais combinações.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Ao longo deste pedido, várias publicações (não patentárias) são referidas pelo primeiro auto e ano de publicação. As citações completas para estas publicações são apresentadas em uma seção de Referências imediatamente antes das reivindicações. As descrições destes documentos e publicações referidas no presente documento são desse modo incorporadas em suas totalidades a título de referência neste pedido a fim de descrever mais completamente o estado da técnica ao qual esta invenção pertence.

Doenças Intestinais Inflamatórias (IBD)

[003] IBD, principalmente consistindo em doença de Crohn (CD) e colite ulcerativa (UC), é uma condição crônica, frequentemente progressiva, do trato gastrointestinal que exige um tratamento por toda a vida. A história natural desta condição é de períodos de remissão, pontuadas por reincidências da atividade da doença. A CD e a UC são doenças com muitas semelhanças, mas diferem frequentemente no que diz respeito à localização e como são tratadas. A UC é distinguida por inflamação recidivante e remitente da mucosa começando no reto, estendendo-se aos segmentos proximais do cólon

mucosa começando no reto, estendendo-se aos segmentos proximais do cólon e distinguida histologicamente pela presença de inflamação aguda e crônica. O diagnóstico da UC é com base em uma combinação de sintomas, achados endoscópicos e histologia. A patogênese é multifatorial, envolvendo predisposição genética, respostas imunológicas desreguladas e fatores ambientais. A CD pode envolver qualquer parte do sistema gastrointestinal. Aproximadamente 60% dos pacientes com CD sofrem de envolvimento colônico. Metade desses pacientes tem a doença limitada ao cólon (Mills, 2007).

[004] Dependendo da extensão da doença, os pacientes com UC podem ser classificados como tendo 1) proctite ulcerativa envolvendo apenas o reto, 2) UC do lado esquerdo envolvendo o colo distal à flexura esplênica e 3) UC extensa envolvendo o cólon proximal à flexura esplênica (inclui pancolite). Os sintomas podem variar dependendo do grau e extensão da inflamação. Os pacientes são classificados como tendo atividade da doença leve, moderada ou grave de acordo com uma ou mais medidas de gravidade da doença. O sintoma característico da UC é a diarreia com sangue acompanhada por urgência para defecar. Outros sintomas incluem cólicas abdominais, perda de apetite, fadiga, perda de peso e febres. Tradicionalmente, a maior ocorrência de CD e UC é encontrada nos países desenvolvidos da América do Norte e Europa. A prevalência é estimada em 70-500 casos por 100.000, com homens e mulheres afetados igualmente. As pessoas são diagnosticadas com mais frequência para UC entre as idades de 15 e 35, e em um segundo menor pico entre 55 e 65 anos de idade. A idade média ao diagnóstico é 30 anos. Em 15% dos casos, a UC é diagnosticada na infância e pode se manifestar antes da idade escolar. A CD e UC são responsáveis por custos substanciais para o sistema de saúde e a sociedade.

[005] A UC tem um impacto substancial na qualidade de vida do paciente devido ao início precoce e à falta de cura. Os medicamentos atuais

são moderadamente eficazes e os efeitos adversos são um problema. Portanto, é urgente melhorar o manejo clínico, estabelecendo novas estratégias de tratamento. Os objetivos terapêuticos são a indução e manutenção da remissão e a prevenção de complicações. Pacientes com cicatrização da mucosa não apresentem sinais e sintomas, ou que apresentem sinais e sintomas muito leves, são considerados em remissão. O objetivo final do tratamento para todos os pacientes com UC é a remissão clínica e endoscópica sem esteroides. O efeito sobre o processo inflamatório é essencial, uma vez que a falta de controle da inflamação, mesmo na presença de controle dos sintomas, está correlacionada a resultados ruins em longo prazo. O risco de colectomia e câncer colorretal é maior em pacientes que não respondem ao tratamento médico. As manifestações extra-intestinais da UC incluem colangite esclerosante primária, bem como manifestações articulares, cutâneas e oculares.

Tratamento da IBD

[006] As recomendações terapêuticas dependem da localização e gravidade da doença e de suas complicações. A terapia de primeira linha na UC leve a moderada inclui a administração dos agentes 5-aminossalicilato (5-ASA; mesalazina [CAS No. 89-57-6]). A sulfassalazina (SASP [CAS No. 599-79-1]), um pró-fármaco de 5-ASA com ligação azo, é o agente 5-ASA pai. A SASP provê um benefício modesto para o tratamento de CD leve a moderadamente ativa (Lim, 2016). Os pacientes que apresentam falha ou não respondem totalmente aos medicamentos 5-ASA podem ser tratados com corticosteroides ou imunomoduladores (tiopurinas). Os bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNFα) são indicados para o tratamento de pacientes com UC com UC moderada a gravemente ativa e que falharam com as terapias convencionais. Efeitos colaterais graves, entretanto, limitam o uso desses tipos de fármacos. Claramente, há uma necessidade óbvia de novos medicamentos com maior eficácia e segurança para indução e manutenção da

remissão clínica e endoscópica.

5-ASA em UC

[007] A base da terapia para UC leve a moderada são os agentes 5-ASA (Hanauer, 2004). O gerenciamento bem-sucedido da UC foi muito facilitado após a introdução da SASP (Svartz 1942). É geralmente considerado que 5-ASA representa a porção terapeuticamente ativa de SASP (Azad Khan 1977; van Hees 1980). A SASP ingerida por via oral é enzimaticamente dividida no cólon em 5-ASA e sulfapiridina (CAS No. 144-83-2) (Peppercorn 1972), liberando assim o 5-ASA atuando localmente na mucosa colônica. Outros agentes 5-ASA com ligação azo incluem olsalazina (CAS No. 15722-48-2) e balsalazida (CAS No. 80573-04-2). Outros sistemas de entrega de 5-ASA usam, por exemplo, formulações de liberação retardada dependentes de pH para liberar o 5-ASA em concentrações suficientes diretamente no cólon (Amidon 2015). As terapias orais e retais são eficazes na indução e manutenção da remissão. Uma vez ao dia é a dosagem ideal e há evidências marginais de um efeito dose-resposta significativo acima de 2.400 mg/dia.

[008] Revisões sistemáticas e metanálises de pacientes com UC ativa leve a moderada comparando 5-ASA com placebo mostraram o 5-ASA significativamente superior ao placebo (Wang 2016a; Wang 2016b). Setenta e um por cento dos pacientes com 5-ASA não entraram em remissão clínica em comparação com 83% dos pacientes com placebo. O 5-ASA também foi superior ao placebo para a terapia de manutenção. Quarenta e um por cento dos pacientes com 5-ASA tiveram reincidência em comparação com 58% dos pacientes com placebo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na eficácia entre 5-ASA e SASP para indução de remissão (Wang 2016a). A SASP, no entanto, foi significativamente superior ao 5-ASA para manutenção da remissão (Wang 2016b).

Mecanismo de Ação do 5-ASA

[009] O mecanismo de ação exercido pelos agentes 5-ASA permanece obscuro, mas um mecanismo central que explica os efeitos inibitórios do 5-ASA em múltiplas vias de inflamação pode ser devido à sua inibição da ativação do fator nuclear kappa B (NFκB) (MacDermott, 2000). A SASP demonstrou ser um inibidor potente da ativação de NFκB, capaz de suprimir a transcrição dependente de NFκB e capaz de impedir a translocação nuclear de NFκB devido à inibição da fosforilação inibitória de κBα (IκBα) e degradação subsequente (Wahl, 1998; Zhao, 2010). O 5-ASA demonstrou inibir a ativação de NFκB estimulada por TNFα, translocação nuclear de NFκB e degradação de IκBα (Kaiser, 1999).

Ativação de NFκB

[0010] NFκB é considerado um heterodímero de proteínas que pertencem à família Rel de fatores de transcrição (TF). Uma característica comum da regulação dos Tfs pertencentes à família Rel é o seu sequestro no citoplasma como complexos inativos com uma classe de moléculas inibidoras conhecidas como IκBs. O tratamento de células com diferentes indutores, por exemplo, TNFα, resulta na dissociação dos complexos citoplasmáticos e translocação de NFκB livre para o núcleo. Existem duas formas bioquimicamente caracterizadas de proteínas IκB em células de mamíferos, IκBα e IκBβ. A principal diferença entre IκBα e IκBβ está em sua resposta a diferentes indutores da atividade de NFκB. Uma classe de indutores causa ativação rápida, mas transitória de NFκB, afetando principalmente os complexos IκBα, enquanto outra classe de indutores causa ativação persistente de NFκB afetando os complexos IκBα e IκBβ. Portanto, a ativação geral de NFκB consiste em duas fases sobrepostas, uma fase transitória mediada por IκBα e uma fase persistente mediada por IκBβ. O comportamento distinto dos dois IκBs após a estimulação cumpre a promessa de regulação diferencial sugerida pela existência de múltiplas isoformas IκB. Embora as duas principais isoformas IκB interajam com as mesmas proteínas

Rel, elas são ativadas por vias de sinalização distintas, provavelmente provocando respostas fisiológicas muito diferentes. Enquanto a resposta IκBα é usada para responder imediatamente a situações transitórias de estresse, a resposta persistente por meio de IκBβ pode ser utilizada para situações de inflamação crônica, infecção, estresse ou diferenciação (Thompson, 1995).

4-Aminobenzamidas

[0011] As 4-aminobenzamidas, incluindo metoclopramida (CAS No. 364-62-5) e procainamida (CAS No. 51-06-9), constituem uma classe de compostos que foram desenvolvidos para uma série de indicações clínicas e testados ou usados como antieméticos, antiarrítmicos, anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios, agentes antitumorais e radio/quimiossensibilizadores (Stanley, 1982; Rang, 1995; Pero, 1998 e 1999). As diversas aplicações clínicas dessas fármacos são acompanhadas por perfis de modos de ação igualmente diversos. A Patente Estadunidense 3.177.252 descreve 4-aminobenzamidas para o tratamento de vômitos e distúrbios de comportamento. A metoclopramida pertence à categoria dos antagonistas da dopamina. O documento EP 0 927 030 B1 abrange o uso de declopramida (CAS No. 891-60-1) para inibir ou matar células tumorais ou cancerosas. A declopramida foi listada entre uma série de inibidores de NFκB de moléculas pequenas como um agente terapêutico potencial para o tratamento de doenças autoimunes, incluindo IBD (Ivanenkov, 2011). O 5-ASA e a procainamida combinados foram usados na tentativa de melhorar a eficácia anticolite do 5-ASA. A administração retal de 5-ASA e procainamida combinados desencadeou um efeito anticolite aditivo no modelo de colite induzida por ácido 2,4,6-trinitrobenzenossulfônico em ratos (Kim, 2016). Nem a administração retal de 5-ASA e procainamida combinados, nem a administração oral de 5-ASA azo-ligado à procainamida (5-ASA-azo-PA), mostraram superioridade à SASP oral sozinha.

[0012] O risco bem conhecido de eventos adversos neurológicos e

cardiovasculares potencialmente graves e a formação de anticorpos antinucleares podem superar os benefícios clínicos potenciais do uso de 4-aminobenzamidas no tratamento de longo prazo (Harrington, 1983; Harron, 1990).

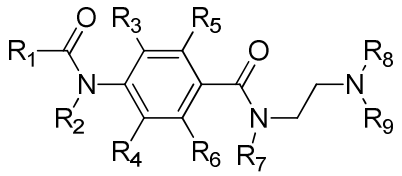
4-Alcanoilaminobenzamidas

[0013] A Patente Estadunidense No. 3.177.252 descreve 4-alcanoilaminobenzamidas para o tratamento de vômitos e distúrbios de comportamento. WO 99/63987 descreve 4-acetamido-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida (N-acetildeclopramida; doravante Cpd A) e usos do mesmo para inibir ou matar células tumorais ou cancerosas e como um potencial agente terapêutico para o tratamento de doenças inflamatórias. A N-acetilprocainamida (acecainida, CAS No. 32795-44-1) tem sido usada para o tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas.

[0014] Sabe-se que as 4-aminobenzamidas inibem o NFκB e também se verificou que esses compostos induzem a apoptose (Liberg, 1999). A acetilação da declopramida, dando Cpd A, oblitera a indução da apoptose (Liberg 1999; Lindgren 2003), no entanto, aumentando marcadamente a inibição do NFκB em comparação com a 4-aminobenzamida correspondente (Liberg, 1999; Lindgren, 2001). Enquanto as 4-aminobenzamidas inibem a quebra de IκBα e a via de resgate de NFκB, os análogos de 4-alcanoilaminobenzamida inibem a quebra de IκBβ e não afetam a via de resgate de NFκB (Lindgren, 2003).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0015] Um aspecto é um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que

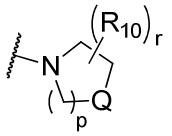
R_1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila e C3-C6 cicloalquila;

R_2 é selecionado a partir de H e C1-C3 alquila;

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio, flúor, cloro, bromo, fenila e benzila, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor;
R_7 é selecionado a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila, ou

R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos conectados formam uma porção de fórmula (II)



(II)

;

r é 0 ou 1;

R_{10} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13};

Q é selecionado a partir de CHR_{11}, NR_{11} e O;

R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13};

R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila;

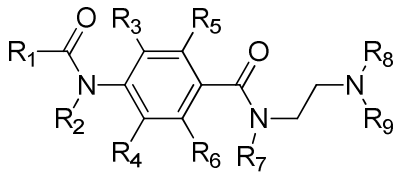
p é 1, 2 ou 3 quando Q é CHR_{11}; e

p é 2 ou 3 quando Q é selecionado a partir de NR_{11} e O;

para uso em combinação com um agente 5-ASA, no tratamento de uma doença resultante de uma inflamação patológica.

[0016] Um aspecto é uma combinação de:

(i) um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que

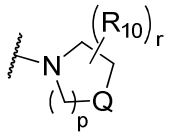
R_1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila e C3-C6 cicloalquila;

R_2 é selecionado a partir de H e C1-C3 alquila;

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio, flúor, cloro, bromo, fenila e benzila, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor;
R_7 é selecionado a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila, ou

R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos conectados formam uma porção de fórmula (II)



(II)

;

r é 0 ou 1;

R_{10} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13};

Q é selecionado a partir de CHR_{11}, NR_{11} e O;

R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13};
R_{12} e R_{13} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3

alquila e C3-C4 cicloalquila;

p é 1, 2 ou 3 quando Q é CHR_{11}; e

p é 2 ou 3 quando Q é selecionado a partir de NR_{11} e O; e

(ii) um agente 5-ASA.

[0017] Um aspecto adicional é uma composição farmacêutica que compreende uma combinação como definida aqui, e opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável. A composição é útil no tratamento de inflamação patológica, e em particular no tratamento de IBD.

[0018] Um aspecto adicional é um conjunto de partes compreendendo uma combinação como definida aqui, em que cada um dos componentes (i) e (ii) é opcionalmente formulado em mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável. O conjunto de partes é útil no tratamento de inflamação patológica, e em particular no tratamento de IBD.

[0019] Em ainda um aspecto adicional, há o uso de um composto de fórmula (I) como definido aqui, ou um sal ou solvato do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença resultante de inflamação patológica, em que o tratamento compreende adicionalmente a administração de um agente 5-ASA.

[0020] Em ainda um aspecto adicional, há o uso de um composto de fórmula (I) como definido aqui, ou um sal ou solvato do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença resultante de inflamação patológica, em que o medicamento compreende adicionalmente um agente 5-ASA.

[0021] Em ainda um aspecto adicional, há o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato do mesmo, e de um agente 5-ASA na fabricação de um conjunto de partes para uso no tratamento de uma inflamação patológica, por exemplo, IBD.

[0022] Um aspecto adicional é um método para o tratamento de uma doença resultante de inflamação patológica, compreendendo administrar uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato do mesmo, a um mamífero em necessidade de tal tratamento, em combinação com a administração de um agente 5-ASA ao mamífero.

[0023] Outros recursos e vantagens da invenção serão compreendidos por referências à descrição detalhada e exemplos a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0024] Conforme usado no presente documento, a não ser que declarado de outro modo ou que esteja aparente de outro modo a partir do contexto, cada um dos termos a seguir deve ter a definição estabelecida conforme abaixo.

[0025] O termo “Cn alquila” refere-se a um radical hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada contendo n átomos de carbono na cadeia, isto é, uma porção de fórmula C_nH_{2n+1}.

[0026] O termo “Cn-Cm alquila” refere-se a um radical alquila de cadeia linear ou ramificada contendo um número de átomos de carbono na cadeia que varia de n a m, em que n e m são ambos inteiros e m é maior do que n.

[0027] O termo “Cn cicloalquila” refere-se a um radical hidrocarbila cíclico de fórmula C_nH_{2n-1}.

[0028] O termo “Cn-Cm cicloalquila” refere-se a um radical hidrocarbila cíclico contendo um número de átomos de carbono no ciclo que varia de n a m, em que n e m são números inteiros e m é maior do que n.

[0029] O termo “Cn-Cm alcóxi” refere-se a uma porção da fórmula



em que R é Cn-Cm alquila. Por exemplo, metóxi é C1 alcóxi.

[0030] O termo “Cn-Cm alquiltio” refere-se a uma porção da fórmula

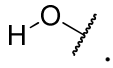


em que R é Cn-Cm alquila. Por exemplo, metiltio é alquiltio

C1.

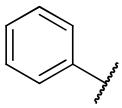
[0031] O termo “halogênio” refere-se a F, Cl, Br ou I; preferencialmente F, Cl ou Br.

[0032] O termo “hidróxi” refere-se à porção

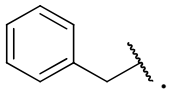


.

[0033] O termo “fenila” refere-se a um radical da fórmula



[0034] O termo “benzila” refere-se a um radical da fórmula



.

[0035] Conforme usado no presente documento, “AABZ” significa um composto de fórmula (I), conforme descrito no presente documento. A menos que indicado de outra forma ou aparente a partir do contexto, o termo também inclui um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (incluindo hidrato) do mesmo.

[0036] Conforme usado no presente documento, “cerca de” no contexto de um valor numérico ou intervalo significa ± 20% do valor numérico ou intervalo recitado ou reivindicado.

[0037] Conforme usado no presente documento, “adjuvante” ou “terapia adjuvante” significa um conjunto de reagentes para uso em terapia, em que o sujeito que recebe a terapia começa um primeiro regime de tratamento de um ou mais reagentes antes de iniciar um segundo regime de tratamento de um ou mais reagentes diferentes além do primeiro regime de tratamento, de modo que nem todos os reagentes usados na terapia sejam iniciados ao mesmo tempo.

[0038] Conforme usado no presente documento, “administração”, “administrar” etc. significa dar, dispensar ou aplicar medicamentos, fármacos ou remédios a um sujeito (por exemplo, um sujeito mamífero, de preferência

um humano) para aliviar ou curar uma condição patológica . A administração oral é uma forma de administrar os presentes compostos ao sujeito.

[0039] Conforme usado no presente documento, uma “quantidade” ou “dose” de um composto (por exemplo, AABZ) medida em miligramas refere-se aos miligramas do composto presente em uma preparação, independentemente da forma da preparação. Uma “dose de 5,0 mg de um composto” significa que a quantidade de composto em uma preparação é de 5,0 mg, independentemente da forma da preparação. Assim, quando na forma de um sal, por exemplo, um cloridrato, o peso da forma de sal necessário para prover uma dose de 5,0 mg do composto de base livre seria maior do que 5,0 mg devido à presença do ácido adicional.

[0040] Conforme usado no presente documento, o termo “agente 5-ASA” significa um composto contendo a porção de ácido 5-aminossalicílico. Conforme usado no presente documento, o termo também inclui um sal ou solvato do composto, a menos que especificado de outra forma ou aparente a partir do contexto.

[0041] Conforme usado no presente documento, “combinação” significa um conjunto de compostos para uso em terapia por administração simultânea ou separada (por exemplo, sequencial ou concomitante). A administração simultânea refere-se à administração de uma mistura (seja uma mistura verdadeira, uma suspensão, uma emulsão ou outra combinação física) de dois ingredientes ativos (por exemplo, o AABZ e o agente 5-ASA). Neste caso, a combinação pode ser uma mistura do AABZ e do agente 5-ASA; ou o AABZ e o agente 5-ASA podem ser providos em recipientes separados e combinados imediatamente antes da administração. A administração separada pode ser sequencial (ou seja, consecutiva) ou concomitante (ou seja, acontecendo ao mesmo tempo).

[0042] A administração separada refere-se à administração concomitante ou sequencial do AABZ e do agente 5-ASA como formulações

separadas, mas ao mesmo tempo ou às vezes suficientemente próximas entre si para uma atividade a ser observada que é pelo menos aditiva, em relação à atividade de qualquer um dos AABZ e do agente 5-ASA sozinho.

[0043] Conforme usado no presente documento, "CD" significa doença de Crohn.

[0044] Conforme usado no presente documento, "Cpd A" significa cloridrato de 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida (N-acetildeclopramida).

[0045] Conforme usado no presente documento, "DSS" significa Dextran Sulfato de Sódio.

[0046] Conforme usado no presente documento, "eficaz", quando se refere a uma quantidade de um AABZ ou de um agente 5-ASA, refere-se à quantidade que é suficiente para produzir uma resposta terapêutica desejada sem efeitos colaterais adversos indevidos (como toxicidade, irritação ou resposta alérgica), compatível com uma relação benefício/risco razoável quando usado da maneira desta invenção.

[0047] Conforme usado no presente documento, "excipiente" é uma substância formulada juntamente com o ingrediente ativo de um medicamento incluído para fins como estabilização de longo prazo, para prover volume a uma formulação sólida, para agir como um carreador e/ou diluente, para conferir um aprimoramento terapêutico no ingrediente ativo na forma de dosagem final, por exemplo, facilitando a absorção, reduzindo a viscosidade ou aumentando a solubilidade. Um excipiente também pode ser útil no processo de fabricação, por exemplo, facilitando a fluidez do pó ou provendo propriedades antiaderentes. Exemplos de excipientes são antiaderentes, aglutinantes, revestimentos, cores, desintegrantes, sabores, deslizantes, lubrificantes, conservantes, sorventes, adoçantes e veículos (carreadores).

[0048] Conforme usado no presente documento, "uma doença resultante de inflamação patológica" refere-se a doenças como doença

inflamatória do intestino, doenças reumáticas, doenças e distúrbios autoimunes e, ainda, tais doenças em que a inflamação desempenha um papel importante, como doença de Alzheimer, aterosclerose e acidente vascular cerebral. Mais particularmente, conforme usado no presente documento, "uma doença resultante de inflamação patológica" refere-se a doenças e distúrbios selecionados do grupo que consiste em colite ulcerativa, doença de Crohn, artrite reumatoide, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, psoríase, esclerose múltipla, e diabetes tipo I, e em particular a doenças selecionadas do grupo que consiste em colite ulcerosa e doença de Crohn.

[0049] Conforme usado no presente documento, "IBD" significa doença inflamatória intestinal.

[0050] Conforme usado no presente documento, "inibição" da progressão da doença ou complicação da doença em um sujeito significa impedir ou reduzir a progressão da doença e/ou complicação da doença no sujeito.

[0051] Conforme usado no presente documento, "NFκB" significa fator nuclear kappa B.

[0052] Conforme usado no presente documento, "IκB" significa inibidor de kappa B.

[0053] Conforme usado no presente documento, "farmaceuticamente aceitável" refere-se ao que é adequado para uso com humanos e/ou animais, geralmente seguro e não tóxico em uso normal, ou seja, sem efeitos colaterais adversos indevidos (como toxicidade, irritação e resposta alérgica) proporcionais a uma relação benefício/risco razoável.

[0054] Conforme usado no presente documento, "SASP" significa sulfassalazina.

[0055] Conforme usado no presente documento, um "sal do mesmo" é um sal dos compostos instantâneos que foram modificados pela produção de

sais de ácido ou base dos compostos. O termo “sal farmaceuticamente aceitável” a este respeito, refere-se aos sais de adição de ácido ou base, relativamente não tóxicos, inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. Por exemplo, um meio de preparar esse sal é o tratamento de um composto da presente invenção com um ácido inorgânico.

[0056] Como usado aqui, um “solvato” significa uma associação física de um composto (por exemplo, um composto de fórmula (I)) com uma ou mais moléculas de solvente, por exemplo, por ligação de hidrogênio. “Solvato” abrange solvatos em fase de solução e isoláveis. Solvatos exemplares incluem, mas não estão limitados a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Os métodos de solvatação são geralmente conhecidos pelos versados na técnica.

[0057] Conforme usado no presente documento, um “sujeito que sofre de uma doença resultante de inflamação patológica” significa um sujeito que foi clinicamente diagnosticado com tal doença.

[0058] Conforme usado no presente documento, um “sintoma” associado a uma doença resultante de inflamação patológica inclui qualquer manifestação clínica ou laboratorial associada à doença e não está limitado ao que o sujeito pode sentir ou observar.

[0059] Conforme usado no presente documento, “TF” significa fator de transcrição.

[0060] Conforme usado no presente documento, “TNF” significa fator de necrose tumoral.

[0061] Conforme usado no presente documento, “TNF-α” significa fator de necrose tumoral alfa.

[0062] Conforme usado no presente documento, “tratar” abrange, por exemplo, induzir a inibição, regressão ou estase de uma doença ou distúrbio, por exemplo, IBD, ou aliviar, diminuir, suprimir, inibir, reduzir a gravidade de, eliminar ou eliminar substancialmente, ou melhorar um sintoma da doença

ou distúrbio.

[0063] Conforme usado no presente documento, “UC” significa colite ulcerosa.

[0064] As IBDs, incluindo UC e CD, são condições crônicas, recorrentes e remitentes sem cura definitiva. Os medicamentos atuais são moderadamente eficazes para indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica, e os efeitos adversos são um problema. Assim, nem todos os pacientes com IBDs respondem adequadamente aos medicamentos modificadores da doença atualmente disponíveis.

[0065] Um objetivo importante da presente invenção é prover um novo medicamento e método para o tratamento de uma doença resultante de inflamação patológica, por exemplo, IBD, com o objetivo final de mudar o curso da doença. Sem desejar estar limitado a qualquer teoria, os presentes inventores concluíram que um tratamento mais eficaz de, por exemplo, tais doenças envolvem não apenas a inibição de NFκB, mas o uso de inibidores de NFκB que em combinação são capazes de exercer uma ação dupla sobre a atividade de NFκB. Ao combinar inibidores de NFκB que, juntos, inibem simultaneamente a degradação das duas formas principais das proteínas IκB, isto é, IκBα e IκBβ, um tratamento superior à terapia existente com 5-ASA sozinho é alcançável. Os inventores descobriram inesperadamente e surpreendentemente que a combinação de um composto de fórmula (I) com uma quantidade eficaz maior do que a mínima de um agente 5-ASA como aqui definido acima resulta em um efeito terapêutico sinergicamente aprimorado, com um perfil de segurança favorável.

[0066] Portanto, um outro aspecto é um AABZ para uso em combinação com um agente 5-ASA, no tratamento de um distúrbio (uma doença resultante de inflamação patológica, por exemplo, IBD), cujo distúrbio está associado (por exemplo, mediado por) atividade de NFκB. Um outro aspecto é um AABZ para uso em combinação com um agente 5-ASA, para

inibir a atividade de NFκB em uma célula de mamífero (por exemplo, humano), para o tratamento de um distúrbio (uma doença resultante de inflamação patológica, por exemplo, IBD) associado a (por exemplo, mediada por) atividade de NFκB. Um outro aspecto é um AABZ, para uso em combinação com um agente 5-ASA, para inibir a degradação de IκBα e IκBβ em uma célula, para o tratamento de um distúrbio (uma doença resultante de inflamação patológica, por exemplo, IBD) associado a (por exemplo, mediada por) atividade de NFκB na célula. Um outro aspecto é um método para o tratamento de um distúrbio (uma doença resultante de inflamação patológica, por exemplo, IBD associada com (por exemplo, mediada por) atividade de NFκB, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um AABZ em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente 5-ASA, a um mamífero que necessite de tal tratamento.

O composto de fórmula (I)

[0067] Em um composto de fórmula (I), conforme definido aqui, R1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila e C3-C6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de C1-C5 alquila e C3-C5 cicloalquila, por exemplo, a partir de C1-C4 alquila e C3-C4 cicloalquila, ou de C1-C3 alquila e C3 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila, por exemplo de C1-C5 alquila ou de C1-C4 alquila ou de C1-C3 alquila, ou de C1-C2 alquila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, tert-butila, ciclobutila, n-pentila, sec-pentila, iso-pentila, terc-pentila, neo-pentila e ciclopentila; por exemplo, de metila, etila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, sec-pentila, iso-pentila, tert-pentila e neo- pentila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila e ciclobutila, por exemplo, de metila, etila, n-propila, iso-propila, ciclopropila, n-butila, sec-

butila, iso-butila e terc-butila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila e ciclopropila, por exemplo, de metila, etila, n-propila e iso-propila. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, tert-butila, n-pentila, sec-pentila, iso-pentila, tert- pentila e neo-pentila; por exemplo, de metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila e terc-butila; ou de metila, etila, n-propila e iso-propila; por exemplo, de metila, etila e iso-propila. Em algumas modalidades, R_1 é metila ou etila. Em algumas modalidades, R_1 é metila. Em algumas modalidades, R_1 é etila. Em algumas modalidades, R_1 é iso-propila.

[0068] A porção R_2 é selecionada a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila. Em algumas modalidades, R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, n-propila e iso-propila; por exemplo, a partir de hidrogênio, metila e etila; ou a partir de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_2 é hidrogênio.

[0069] As porções R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionadas a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio, halogênio, fenila e benzila, em que qualquer alquila é opcionalmente substituído com um ou mais flúor.

[0070] Em algumas modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor. Em algumas modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor; Em ainda outras modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor; Em ainda outras modalidades, R_3, R_4, R_5, e

R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor; Em ainda outras modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alcóxi e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor; Em ainda outras modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor; Em adicionalmente outras modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e halogênio.

[0071] Quando qualquer um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é selecionado a partir de C1-C3 alquila, ele, por exemplo, pode ser selecionado a partir de metila e etila; em particular, pode ser metila.

[0072] Quando qualquer um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é selecionado a partir de C1-C3 alcóxi, ele, por exemplo, pode ser selecionado a partir de metóxi e etóxi; em particular, pode ser metóxi.

[0073] Quando qualquer um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é selecionado a partir de C1-C3 alquiltio, ele, por exemplo, pode ser selecionado a partir de metiltio e etiltio; em particular, pode ser metiltio.

[0074] Quando qualquer um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é selecionado a partir de halogênio, o referido halogênio, por exemplo, pode ser selecionado a partir de flúor, cloro e bromo; em particular, o referido halogênio pode ser cloro ou bromo, por exemplo, cloro. Em algumas modalidades adicionais, quando qualquer um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é selecionado a partir de halogênio, o dito halogênio é mais particularmente selecionado a partir de flúor e cloro.

[0075] Em algumas modalidades, R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, metila, etila, metóxi, etóxi, metiltio, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, fenila e benzila, por exemplo, a partir de hidrogênio, metila, etila, metoxila, etoxila, metiltio, flúor,

cloro, bromo e trifluorometila; ou a partir de hidrogênio, metila, etila, metóxi, etóxi, flúor, cloro, bromo e trifluorometila; por exemplo, a partir de hidrogênio, metila, metóxi, flúor, cloro, bromo e trifluorometila; ou a partir de hidrogênio, metila, metóxi, cloro e trifluorometila, ou a partir de hidrogênio, metila, metóxi e cloro; ou a partir de hidrogênio, metóxi e cloro; ou a partir de hidrogênio, metila e cloro; por exemplo, a partir de hidrogênio e cloro.

[0076] Em algumas das modalidades acima, pelo menos um, mais preferencialmente pelo menos dois de R_3, R_4, R_5, e R_6 são hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, dois de R_3, R_4, R_5, e R_6 são hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, três de R_3, R_4, R_5, e R_6 são hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, cada um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, pelo menos um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é diferente de hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, um de R_3, R_4, R_5, e R_6 é diferente de hidrogênio e os três outros são hidrogênio; por exemplo, um de R_3, R_4, R_5, e R_6 (por exemplo, R_3) é halogênio, tal como cloro; e os três outros são hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, R_3 é diferente de hidrogênio e cada um de R_4, R_5, e R_6 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é diferente de hidrogênio e cada um de R_3, R_4 e R_6 é hidrogênio. Em algumas modalidades, um de R_3, R_4, R_5, e R_6 (por exemplo, R_3) é flúor, cloro ou bromo, em particular cloro; e os três outros são hidrogênio. Em algumas modalidades, R_3 é hidrogênio ou halogênio, hidrogênio e cloro; e R4, R5 e R6 são hidrogênio. Em algumas modalidades, R_4 e R_6 são hidrogênio; por exemplo, R_4 e R_6 são hidrogênio e pelo menos um de R_3 e R_5 é diferente de hidrogênio, por exemplo, ambos R_3 e R_5 são diferentes do hidrogênio. Em algumas modalidades, R_4 e R_5 são hidrogênio; por exemplo. R_4 e R_5 são hidrogênio e pelo menos um de R_3 e R_6 é diferente de hidrogênio, por exemplo, ambos R_3 e R_6 são diferentes do hidrogênio.

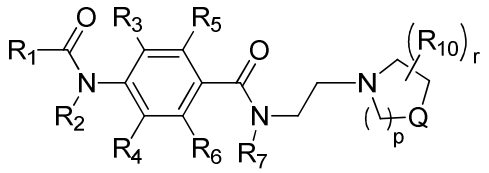
[0077] Em algumas modalidades, R_3 e R_4 são hidrogênio; por

exemplo, R_3 e R_4 são hidrogênio e pelo menos um de R_5 e R_6 é diferente de hidrogênio, por exemplo, ambos R_5 e R_6 são diferentes do hidrogênio. Em algumas das modalidades anteriores, R_5 e R6 não são metóxi ou etóxi.

[0078] A porção R_7 é selecionada a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila. Em algumas modalidades, R_7 é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, propila e iso-propila; por exemplo, a partir de hidrogênio, metila e etila; ou a partir de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_7 é selecionado a partir de hidrogênio, metila e etila. Em algumas modalidades, R_7 é selecionado a partir de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_7 é hidrogênio.

[0079] As porções R_8 e R_9 são independentemente selecionadas a partir de C1-C6 alquila, ou R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ambos ligados formam uma porção de fórmula (II) como aqui definido.

[0080] Em algumas modalidades, R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila. Quando R_8 e R_9 são selecionados de C1-C6 alquila, R_8 e R_9, por exemplo, podem ser selecionados a partir de C1-C5 alquila; ou de C1-C4 alquila; ou de C1-C3 alquila; por exemplo, de metila e etila. Em algumas modalidades, quando R_8 e R_9 são selecionados a partir de C1-C6 alquila, ambos R_8 e R_9 são etila. Em algumas modalidades, R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção da fórmula (II), conforme definido aqui, caso em que o composto da fórmula (I) pode ser representado pela fórmula (Ia)



(Ia)

em que R_1-R_7, R_{10}, Q, p e r são conforme definidos aqui.

[0081] Em uma porção de fórmula (II), r é 0 ou 1. Em algumas modalidades, r é 0. Em algumas modalidades, r é 1.

[0082] A porção R_{10} é selecionada a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13}; Em algumas modalidades, R_{10} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13}; Em algumas modalidades, R_{10} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila opcionalmente substituída com hidróxi, halogênio e ciano; por exemplo, com halogênio, tal como flúor. Em algumas modalidades, R_{10} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila, por exemplo metila, etila e ciclopropila, por exemplo, metila.

[0083] A porção Q é selecionada a partir de CHR_{11}, NR_{11} e O. Em algumas modalidades, Q é selecionado a partir de CHR_{11} e NR_{11}. Em algumas modalidades, Q é selecionado a partir de CHR_{11} e O. Em algumas modalidades, Q é CHR_{11}. Em algumas outras modalidades, Q é selecionado de NR_{11} e O.

[0084] A porção R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13}; Em algumas modalidades, R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13}; Em algumas modalidades, R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila; ditas alquila e cicloalquila opcionalmente sendo substituídas com hidroxila, halogênio, ciano, COOR12 ou NHR13; Em algumas modalidades, R_{11} é hidrogênio selecionado, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila, por exemplo, hidrogênio, metila, etila e ciclopropila, ou hidrogênio, metila e etila; em particular hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_{11} é hidrogênio. Em algumas outras modalidades, R_{11} é conforme definido acima, mas é diferente de hidrogênio.

[0085] Quando R_{11} é C1-C3 alquila ou C3-C4 cicloalquila substituída com hidróxi, halogênio, ciano, $COOR_{12}$ ou NHR_{13}, o número de tais substituintes pode ser um ou mais, por exemplo, 1-3, 1-2 ou 1.

[0086] A porção R_{12} é selecionada a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_{12} é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, n-propila, iso-propila e ciclopropila, por exemplo, a partir de hidrogênio, metila, etila, n-propila e iso-propila; ou a partir de hidrogênio, metila e etila; por exemplo, a partir de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_{12} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_{12} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila, por exemplo, a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila e ciclopropila; a partir de metila, etila, n-propila e iso-propila; ou a partir de hidrogênio, metila e etila; por exemplo, R_{12} e metila. Em algumas outras modalidades, R_{12} é hidrogênio.

[0087] A porção R_{13} é selecionada a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila, n-propila, iso-propila e ciclopropila, por exemplo, a partir de hidrogênio, metila, etila, n-propila e iso-propila; ou a partir de hidrogênio, metila e etila; por exemplo, a partir de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado a partir de C1-C3 alquila e C3-C4 cicloalquila, por exemplo, a partir de metila, etila, n-propila, iso-propila e ciclopropila; a partir de metila, etila, n-propila e iso-propila; ou a partir de hidrogênio, metila e etila; por exemplo, R_{13} e metila. Em algumas outras modalidades, R_{13} é hidrogênio.

[0088] Na porção de fórmula (II), p é 1, 2 ou 3 quando Q é CHR_{11}; e p é 2 ou 3 quando Q é selecionado de NR_{11} e O. Em algumas modalidades, p é 2 ou 3. Em algumas modalidades, p é 2. Em algumas modalidades, Q é CHR_{11} e p é 1 ou 2. Em algumas modalidades, Q é CHR_{11} e p é 2. Em algumas outras

modalidades, Q é CHR_{11}, e p é 1.

[0089] Em algumas modalidades de um composto de fórmula (I), R_1 é C1-C6 alquila; R_2 é hidrogênio; R_7 é hidrogênio; R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila, ou R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados formam uma porção de fórmula (II) como aqui definido; R_{10} é C1-C3 alquila; Q é CHR_{11}; e R_{11} é selecionado a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila.

[0090] Em algumas modalidades, R_1 é uma C1-C6 alquila; R_2 é hidrogênio; R_7 é hidrogênio; e R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila. Em algumas modalidades, R_1, R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C3 alquila.

[0091] Em algumas modalidades, R_1 é uma C1-C3 alquila; R_2 é hidrogênio; R_2, R_4, R_5 e R_7 são hidrogênio; e R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C3 alquila. Em algumas dessas modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila e iso-propila; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e selecionados a partir de metila, etila e n-propila.

[0092] Em algumas outras modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila e iso-propila; R_2, R_4, R_5, R_6 e R_7são hidrogênio; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e selecionados de metila, etila e n-propila.

[0093] Em algumas modalidades, R_2 é selecionado a partir de hidrogênio e metila; R_2, R_4, R_5 e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e cloro; R_7 é hidrogênio; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e selecionados de metila, etila e n-propila.

[0094] Em algumas modalidades, R_1 é selecionado de metila, etila e iso-propila; R_2 é hidrogênio ou metil; R_3 é cloro ou hidrogênio; R_4, R_5, R_6 e R_7 são hidrogênio; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e são selecionados de metila, etila e n-propila. Em algumas outras modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila e iso-propila; R_2 é hidrogênio ou metila; R_3 é cloro ou hidrogênio; R_4, R_5, R_6 e R_7 são hidrogênio; e R_8 e R_9 são etila. Em algumas

outras modalidades, R_1 é selecionado a partir de metila, etila e iso-propila; R_2 é hidrogênio; R_3 é cloro ou hidrogênio; R_4, R_5, R_6 e R_7são hidrogênio; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e são selecionados a partir de metila, etila e n-propila.

[0095] Em algumas modalidades, R_1 é selecionado de metila, etila e iso-propila; R_2 é hidrogênio; R_3 é cloro; R_4, R_5, R_6 e R_7 são hidrogênio; e R_8 e R_9 são iguais ou diferentes e são selecionados de metila, etila e n-propila.

[0096] Em algumas das modalidades, o composto de fórmula (I) é selecionado a partir de:

4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(propanamida)benzamida, e

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(isobutanamida)benzamida,

Em algumas das modalidades, o composto de fórmula (I) é selecionado a partir de

4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida, e

4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

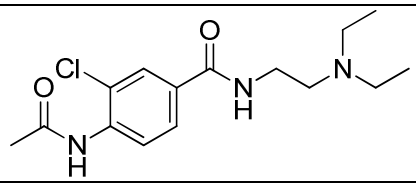
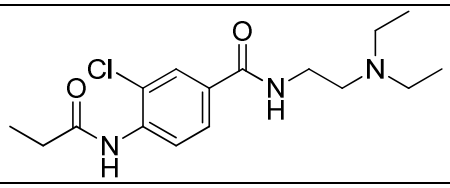
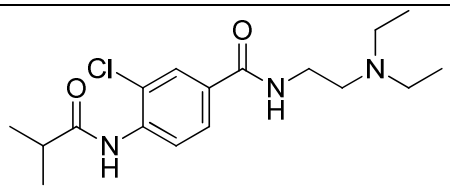
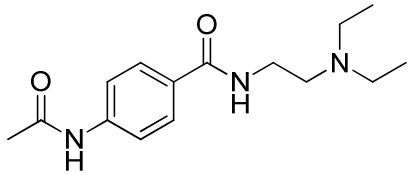
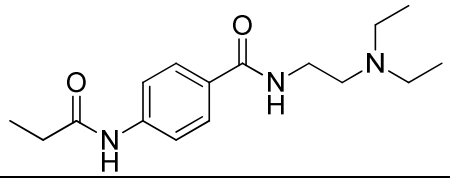
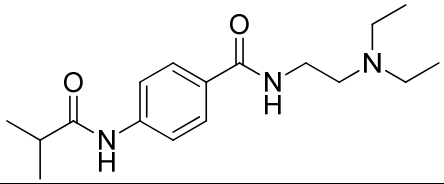
[0097] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é 4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida. Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é N-[2-(dietilamino)etil]-4-(propanamida)benzamida. Em algumas

modalidades, o composto de fórmula (I) é N-[2-(dietilamino)etil]-4-(isobutanamida)benzamida.

[0098] Em algumas modalidades, o AABZ é um cloridrato de um composto de fórmula (I), por exemplo, um cloridrato de qualquer um dos compostos de fórmula (I) listados acima, por exemplo, o AABZ é cloridrato de 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

[0099] As fórmulas estruturais de alguns compostos mencionados aqui são mostradas na Tabela 1.

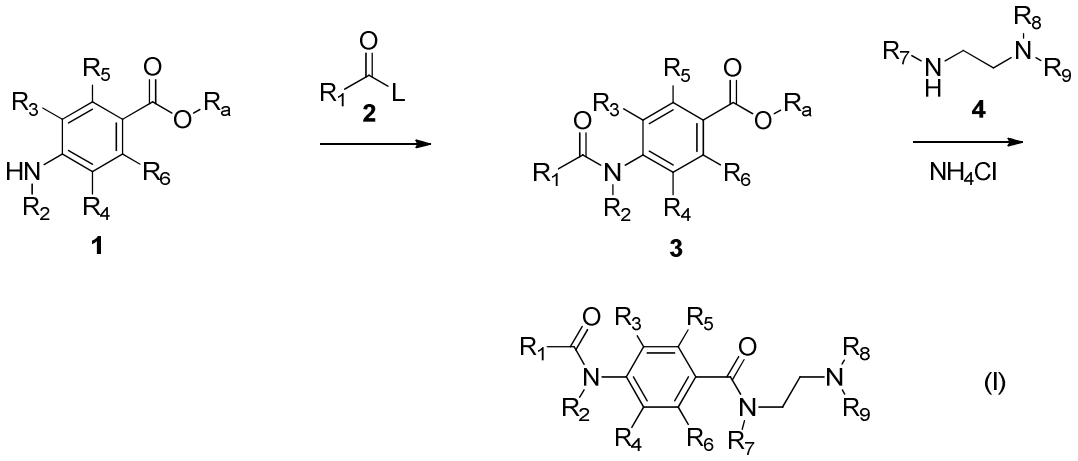
Tabela 1

4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,	
4-propanoilamino-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,	
4-isobutirilamino-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,	
4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.	
4-propanoilamino-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.	
4-isobutirilamino-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.	

Métodos para preparar o composto de fórmula (I)

[00100] Os compostos de fórmula (I) podem ser facilmente preparados por um técnico no assunto, por exemplo, seguindo os procedimentos gerais

conforme descrito no Pedido de Patente Estadunidense 2011/0027179 e WO 2005/025498. Por exemplo, um composto de fórmula (I) pode ser preparado por um método compreendendo duas reações de substituição nucleofílica consecutivas conforme apresentado pelo seguinte esquema de reação.

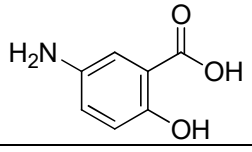


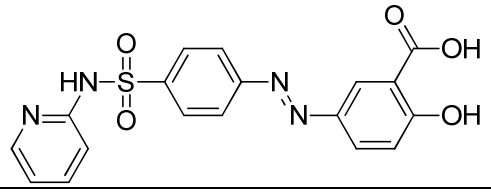
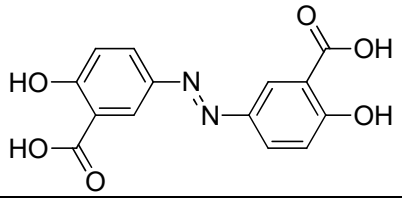
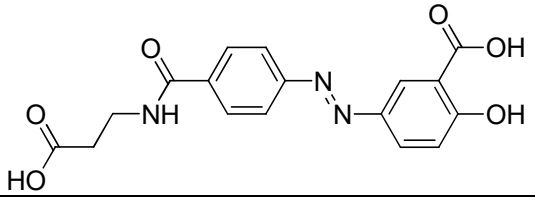
[00101] No esquema de reação acima, o composto **1**, onde R_a é, por exemplo, C1-C3 alquila, reage com o composto **2**, em que L é um grupo de saída adequado, por exemplo, Cl, para obter o composto **3**. O Composto **3** é subsequentemente feito reagir com a amina secundária **4** na presença de cloreto de amônio como um catalisador para a reação, para obter o composto de fórmula (I) como aqui definido. O composto de fórmula (I) pode ser opcionalmente transformado em um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável adequado, por exemplo, um sal cloridrato.

O Agente 5-ASA

[00102] Exemplos de agentes 5-ASA de acordo com a invenção são mesalazina, sulfassalazina, olsalazina ou balsalazida (que também pode ser referida como balsalazina), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Na Tabela 2, as fórmulas estruturais de alguns dos agentes 5-ASA são mostradas.

Tabela 2

Agente 5-ASA	Fórmula estrutural
mesalazina	

sulfassalazina	
olsalazina	
balsalazida	

[00103] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é mesalazina, sulfassalazina, olsalazina ou balsalazida, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável de qualquer um desses compostos. No entanto, deve ser notado que a invenção não está limitada a estes compostos. Em vez disso, qualquer pró-fármaco de 5-ASA ou formulação capaz de liberar 5-ASA ou um sal ou solvato do mesmo *in vivo* é contemplado como útil de acordo com a invenção.

[00104] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é mesalazina ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é sulfassalazina ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é olsalazina ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é balsalazida ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00105] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é um pró-fármaco específico do cólon de 5-ASA projetado para atingir a entrega ao cólon. Esses pró-fármacos compreendem uma porção carreadora ligada ao 5-ASA através do grupo funcional carboxílico ou hidroxila do 5-ASA. Como pró-fármacos específicos do cólon de 5-ASA, ésteres e amidas foram relatados (Amidon, 2015), e qualquer tal pró-fármaco é contemplado como útil aqui.

[00106] Em particular, Amidon et al (2015) na página 731, descreve os critérios para a entrega de fármacos específicos ao cólon. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é um pró-fármaco específico do cólon que preenche esses critérios para uma entrega específica do cólon.

[00107] Outros exemplos de pró-fármacos 5-ASA úteis aqui são descritos, por exemplo, na Patente Estadunidense No. 7.157.444 e em Jung (1998) e Jung (2003); por exemplo. 5-aminossalicil-glicina e 5-aminossalicil-taurina.

[00108] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é uma formulação capaz de liberar 5-ASA ou um sal ou solvato do mesmo, ou capaz de liberar um pró-fármaco 5-ASA, *in vivo*, por exemplo, no cólon. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é uma formulação capaz de liberação retardada de 5-ASA ou um sal do mesmo, por exemplo, um sal cloridrato, no cólon.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis

[00109] O AABZ pode ser provido como um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), por exemplo, um sal de adição de ácido. Da mesma forma, o agente 5-ASA pode ser provido como um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal de adição de base. Na preparação de sais de adição de ácido ou base, preferencialmente são usados tais ácidos ou bases que formam sais terapeuticamente aceitáveis adequadamente. Exemplos de tais ácidos são ácidos hidro-halogênicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, alifático, alicíclico, carboxílico aromático ou heterocíclico ou ácidos sulfônicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido lático, málico ácido, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido hidroxietanossulfônico, ácido halogenbenzenossulfônico, ácido toluenossulfônico ou ácido naftalenossulfônico Os sais de adição de base

incluem aqueles derivados de bases inorgânicas, tais como amônio ou alcalino ou hidróxidos de metais alcalino-terrosos, carbonatos, bicarbonatos e semelhantes, e bases orgânicas, tais como alcóxidos, alquilamidas, alquil e arilaminas e semelhantes. Exemplos de bases úteis na preparação de sais da presente invenção incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio, carbonato de potássio e semelhantes.

[00110] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (I) é provido como um cloridrato. Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é provido como sal de uma base forte, por exemplo, um sal de metal alcalino, como um sal de sódio.

[00111] Os ensinamentos relevantes relacionados com as formulações de sal como aqui utilizadas e os processos para a sua preparação são descritos, por exemplo, na Patente Estadunidense 3.177.252, e tais ensinamentos são aqui incorporados por referência a este pedido.

O solvato farmaceuticamente aceitável

[00112] Qualquer solvato farmaceuticamente aceitável é contemplado como possível de acordo com a presente invenção. Solvatos exemplares incluem, mas não estão limitados a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Em algumas modalidades, o solvato é um hidrato.

O uso combinado do AABZ e do agente 5-ASA.

[00113] Um aspecto é um composto de fórmula (I) conforme definido aqui, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo (um AABZ), para uso em combinação com um agente 5-ASA, no tratamento de uma doença resultante de uma inflamação patológica.

[00114] Em algumas modalidades, o tratamento compreende a administração a um sujeito (um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano) de uma quantidade de um AABZ e uma quantidade eficaz maior do que a mínima de um agente 5-ASA, em que as quantidades quando tomadas em conjunto são eficazes para tratar o sujeito. Em algumas modalidades, a

quantidade total do AABZ e do agente 5-ASA quando administrados em conjunto para tratar um sujeito produz um efeito geral melhor, ou seja, um efeito sinérgico, do que a simples soma dos efeitos produzidos quando qualquer um dos componentes, na mesma quantidade total, é administrado sozinho.

[00115] Em algumas modalidades, o tratamento compreende a administração a um sujeito (um paciente mamífero, por exemplo, um paciente humano) de um AABZ como uma terapia adicional ou em combinação com um agente 5-ASA no tratamento de um sujeito que sofre de inflamação patológica, um IBD (por exemplo, UC ou CD). De preferência, o tratamento provê indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica em pacientes com atividade da doença leve a moderada a grave. Em algumas modalidades, o tratamento é destinado a um paciente em remissão, a fim de impedir a reincidência da doença.

[00116] Em algumas modalidades, o AABZ é um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), em particular um sal cloridrato.

[00117] Em algumas modalidades, o AABZ é administrado por via oral. Em algumas modalidades, o AABZ é administrado em uma formulação de unidade de preferência sólida, que mais preferencialmente é um comprimido.

[00118] Em algumas modalidades, a quantidade de AABZ administrado é de 0,1 a 25 mg/kg (mg de fármaco por kg de peso corporal do sujeito) por dia (qualquer valor de peso sendo com base na forma não sal, não solvato). Em outras modalidades, a quantidade administrada de AABZ é de 0,3 a 10 mg/kg por dia.

[00119] Em algumas modalidades, a quantidade de AABZ administrado é de 5,0 a 2000 mg/dia ou 10 a 1000 mg/dia.

[00120] Em algumas modalidades, o AABZ é administrado

diariamente, por exemplo, uma vez por dia. Em outras modalidades, o AABZ é administrado duas vezes ao dia. Em outras modalidades, o AABZ é administrado três vezes ao dia. Em ainda outras modalidades, o AABZ é administrado quatro vezes ao dia.

[00121] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é administrado por via oral. Em ainda outras modalidades, o agente 5-ASA é administrado por via retal.

[00122] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é administrado diariamente. Em algumas modalidades, a quantidade do agente 5-ASA administrado é de 250 mg/dia a 8000 mg/dia (qualquer valor de peso sendo com base na forma não sal, não solvato). Em algumas modalidades, a quantidade do agente 5-ASA administrada é menor que 8000 mg/dia. Em outras modalidades, a quantidade do agente 5-ASA administrada é menor que 6750 mg/dia. Em outras modalidades, a quantidade do agente 5-ASA administrada é menor que 4000 mg/dia. Em outras modalidades, a quantidade do agente 5-ASA administrada é menor que 2000 mg/dia.

[00123] Em algumas modalidades, o agente 5-ASA é administrado uma vez diariamente. Em outras modalidades, o agente 5-ASA é administrado duas vezes diariamente. Em outras modalidades, o agente 5-ASA é administrado três vezes diariamente. Em ainda outras modalidades, o agente 5-ASA é administrado quatro vezes diariamente.

[00124] A quantidade de AABZ e a quantidade do agente 5-ASA, quando tomadas em conjunto, são de preferência eficazes para aliviar um sintoma de inflamação patológica, como IBD, no sujeito.

[00125] Os sintomas variam de acordo com a gravidade da inflamação e podem variar de leve a grave.

[00126] Os sinais e sintomas comuns à CD e à UC incluem diarreia e urgência, febre e fadiga, dor abdominal e cólicas, sangue nas fezes e redução do apetite. Os sintomas de uma doença autoimune variam com a doença.

[00127] Em algumas modalidades, a administração do agente 5-ASA precede substancialmente a administração do AABZ, isto é, o sujeito está recebendo terapia pela administração do agente 5-ASA antes de iniciar a terapia pela administração do AABZ.

[00128] Em algumas modalidades, o sujeito está recebendo terapia por administração do agente 5-ASA por pelo menos 6 meses antes de iniciar a terapia por administração de AABZ. Em algumas modalidades, o sujeito está recebendo terapia por administração do agente 5-ASA por pelo menos 12 meses antes de iniciar a terapia por administração de AABZ. Em algumas modalidades, o sujeito está recebendo terapia por administração do agente 5-ASA por pelo menos 24 meses antes de iniciar a terapia por administração de AABZ.

[00129] Em algumas modalidades, o tratamento compreende a administração de pelo menos um outro fármaco, por exemplo, selecionado a partir de fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides, fármacos citotóxicos, fármacos imunossupressores e anticorpos.

[00130] Em algumas modalidades, a administração do AABZ e do agente 5-ASA continua por pelo menos 2 semanas. Em outras modalidades, a administração do AABZ e do agente 5-ASA continua por 3 meses ou mais. Em ainda outras modalidades, a administração do AABZ e do agente 5-ASA continua por 12 meses ou mais.

[00131] Em algumas modalidades, o AABZ e o agente 5-ASA são administrados em combinação um com o outro (simultaneamente, ou separadamente e concomitantemente ou sequencialmente) na razão molar do AABZ para o 5-ASA variando de 1:100 a 100:1 , por exemplo de 1:50 a 50:1, ou de 1:20 a 20:1, ou de 1:10 a 10:1, ou de 1:5 a 5:1, ou de 1:2 a 2:1, por exemplo, cerca de 1:1.

[00132] Em algumas modalidades, 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, como o sal cloridrato e sulfassalazina, ou um ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como um sal de sódio, são administrados em combinação uns com os outros.

[00133] O AABZ pode ser administrado em mistura com diluentes, extensores ou carreadores farmacêuticos adequados, ou quaisquer outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis, adequadamente selecionados em relação à forma pretendida de administração e conforme consistente com as práticas farmacêuticas convencionais. Uma unidade de dosagem preferida estará em uma forma adequada para administração oral. O AABZ pode ser administrado sozinho, mas geralmente é misturado com um carreador farmaceuticamente aceitável e coadministrado na forma de um comprimido ou cápsula, lipossoma ou como um pó aglomerado. Exemplos de carreadores sólidos adequados incluem lactose, sacarose, gelatina e ágar. As cápsulas ou comprimidos podem ser facilmente formulados e fáceis de engolir ou mastigar; outras formas sólidas incluem grânulos e pós a granel.

[00134] Os comprimidos podem conter aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes, agentes corantes, agentes aromatizantes, agentes indutores de fluxo e agentes de fusão. Por exemplo, para administração oral na forma de unidade de dosagem de um comprimido ou cápsula, o componente do medicamento ativo pode ser combinado com um carreador inerte oral, não tóxico, farmaceuticamente aceitável, tal como lactose, gelatina, ágar, amido, sacarose, glicose , metilcelulose, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol, celulose microcristalina e semelhantes. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose ou beta-lactose, amido de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanta ou alginato de sódio, povidona, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras e semelhantes. Lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, ácido esteárico, estearil

fumarato de sódio, talco e semelhantes. Os desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana, croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio e semelhantes.

[00135] Um outro aspecto é um AABZ para uso como uma terapia complementar ou em combinação com um agente 5-ASA no tratamento de um sujeito que sofre de inflamação patológica, como IBD.

[00136] Um outro aspecto é um agente 5-ASA para uso no tratamento de um sujeito que sofre de inflamação patológica, como IBD, pela administração ao sujeito do agente 5-ASA e do AABZ.

O sujeito tratado

[00137] O sujeito que é tratado de acordo com a presente invenção é um mamífero, incluindo um mamífero humano e um mamífero não humano (um animal). Exemplos de mamíferos não humanos são primatas, animais domesticados, por exemplo, animais de fazenda, por exemplo, gado, ovelhas, porcos, cavalos e semelhantes, bem como animais de estimação, como cães e gatos e semelhantes. Em modalidades preferidas, o sujeito é um humano. Em algumas outras modalidades, o sujeito é um mamífero não humano, por exemplo, um cachorro ou um cavalo.

A doença

[00138] A doença tratada de acordo com a presente invenção é uma doença resultante de inflamação patológica, como aqui definido. Em algumas modalidades, a doença é IBD. Em algumas modalidades, a doença é UC. Em algumas modalidades, a doença é CD. Conforme mencionado acima, a CD pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. Em algumas modalidades, a CD está afetando o cólon.

O conjunto de partes

[00139] Um aspecto é um kit de partes que compreende uma combinação de um AABZ e um agente 5-ASA, em que cada um dos componentes do AABZ e do agente 5-ASA é opcionalmente formulado em

mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um carreador. Em algumas modalidades, um conjunto de partes é provido, compreendendo: a) uma primeira composição farmacêutica que compreende uma quantidade de um AABZ e um carreador farmaceuticamente aceitável; b) uma segunda composição farmacêutica compreendendo uma quantidade de um agente 5-ASA e um carreador farmaceuticamente aceitável; e c) instruções para o uso da primeira e da segunda composições farmacêuticas juntas; por exemplo, para uso no tratamento de IBD.

A composição farmacêutica

[00140] Um aspecto é uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade de um AABZ, uma quantidade de um agente 5-ASA e, opcionalmente (mas preferencialmente) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como um carreador. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é para uso no tratamento de um sujeito que sofre de IBD.

[00141] Geralmente, uma composição farmacêutica adequada é aquela aqui descrita acima, em conexão com uma formulação farmacêutica de um AABZ, mas além de um AABZ, a composição também contém um agente 5-ASA.

[00142] Em algumas modalidades, o AABZ é um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I), por exemplo, um cloridrato.

[00143] Em algumas modalidades, a quantidade de AABZ na composição é de 5-500 mg (qualquer quantidade é baseada no composto de fórmula (I) na forma não salgada e na forma não solvatada). Em outras modalidades, a quantidade de AABZ é de 10 a 100 mg. Em outras modalidades, a quantidade de AABZ é de 5 a 25 mg. Em uma modalidade, a quantidade de AABZ na composição é de 500 mg. Em outras modalidades, a quantidade de AABZ é de 25 mg. Em outras modalidades, a quantidade de

AABZ é de 100 mg. Em outras modalidades, a quantidade de AABZ é de 10 mg. Em outras modalidades, a quantidade de AABZ é inferior a 10 mg.

[00144] Em algumas modalidades, a quantidade de agente 5-ASA na composição é de 225 a 1200 mg (qualquer quantidade é baseada no composto de fórmula (I) na forma não salgada e na forma não solvatada). Em outras modalidades, a quantidade de agente 5-ASA é de 500 a 1000 mg. Em outras modalidades, a quantidade de agente 5-ASA é 225 a 450 mg. Em uma modalidade, a quantidade de agente 5-ASA na composição é de 750 mg.

[00145] Em algumas modalidades, a razão molar do AABZ para o 5-ASA na composição farmacêutica varia de 1:100 a 100:1, por exemplo, de 1:50 a 50:1, ou de 1:20 a 20:1, ou de 1:10 a 10:1, ou de 1:5 a 5:1, ou de 1:2 a 2:1, por exemplo, pode ser cerca de 1:1.

[00146] Em algumas modalidades, a quantidade total do AABZ e do agente 5-ASA está entre 0,1 e 95% em peso da formulação, por exemplo, entre 0,5 e 50% em peso, ou entre 1 e 20% em peso, o restante compreendendo por exemplo, um carreador e qualquer outro excipiente.

[00147] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, tal como o sal cloridrato e sulfassalazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesma, tal como um sal de sódio.

[00148] Exemplos específicos das técnicas, carreadores e excipientes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados para formular formas de dosagem oral da presente invenção são descritos, por exemplo, em EP 1 720 531 B1. As técnicas gerais e composições para fazer formas de dosagem úteis na presente invenção são descritas nas seguintes referências: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976);

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985) (e edições subsequentes); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds); and Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds). Estas referências em sua totalidade são incorporadas por referência a este pedido.

[00149] Os exemplos a seguir pretendem ilustrar a invenção sem restringir o seu escopo.

EXEMPLOS

INTERMEDIÁRIO 1

Etil-4-acetamida-3-clorobenzoato

[00150] Etil-4-amino-3-clorobenzoato (2,0 g, 10 mmol) e 1,4 g de trietilamina foram dissolvidos em 20 mL de diclorometano. 0,9 g de cloreto de acetila em 5 mL de diclorometano foi adicionado gota a gota a 0°C. Deixou-se a mistura de reação atingir a temperatura ambiente, e foi agitada durante 3 horas, lavada com água e seca. Os solventes foram evaporados para produzir 2,0 g do produto do título.

EXEMPLO 1

Cloridrato de 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida

[00151] 1,5 g de etil-4-acetamida-3-clorobenzoato (1,5 g, 6,2 mmol) foi dissolvido em 15 mL de N', N'-dietiletano-1,2-diamina em conjunto com

uma quantidade catalítica de cloreto de amônio. A mistura de reação foi refluxada durante 3 horas. Foi adicionado diclorometano e a lavagem 4 vezes com água removeu o excesso de diamina. A secagem e evaporação dos solventes produziram a base livre do composto do título. O resíduo foi dissolvido em etanol-éter e acidificado com HCl etanólico. O sólido que precipitou foi recolhido dando o composto do título (1,1 g, 3,1 mmol, rendimento de 50%).

[00152] 1H NMR (DMSO-d6): δ 1,23 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,17-3,23 (6H), 3,65 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H) .

EXEMPLO 2

Cloridrato de 4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida

[00153] Cloridrato de 4-amino-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida (0,5 g, 1,6 mmol), piridina (5,0 mL) e anidrido propiônico (5,0 mL) foram agitados a 50°C durante 2,5 horas. Em seguida, os voláteis foram removidos usando um evaporador rotativo. Água (5 mL) foi adicionada e evaporada. O resíduo foi liofilizado a partir de água e deu o composto do título (0,6 g, rendimento de 100%, pureza por HPLC 98%).

[00154] 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 2,52 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (t , J = 7,3 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

EXEMPLO 3

Cloridrato de 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida

[00155] O composto cloridrato de 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida foi obtido essencialmente da mesma maneira, usando anidrido isobutírico em vez de anidrido propiônico. Pureza por HPLC 99%.

[00156] 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H),

8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 2,80 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (t , J = 7,3 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

EXEMPLO 4

Cloridrato de 4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida

[00157] Uma suspensão de cloridrato de 4-amino-N- [2- (dietilamino) etil] benzamida (2,5 g, 9,1 mmol) foi agitada em 20 mL de piridina anidra. À suspensão foram adicionados 10 mL de anidrido acético. A reação foi ligeiramente exotérmica. Após 1 hora, o precipitado foi removido por filtração, lavado com acetato de etilo e seco para se obter o composto do título (2,83 g, 9,0 mmol, rendimento de 99%). Pureza por NMR 98%.

[00158] 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,84 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (t, 6H).

Ensaios biológicos

[00159] A UC é uma doença inflamatória distinguida pela infiltração de células inflamatórias, como macrófagos, no cólon lesado. Os macrófagos desempenham um papel crítico na iniciação e propagação de respostas inflamatórias, liberando mediadores pró-inflamatórios, tais como o TNF-α. O lipopolissacarídeo (LPS) é um iniciador potente de uma resposta inflamatória. Durante a estimulação de LPS, a sinalização de NF-κB é ativada para regular a transcrição de vários genes envolvidos na imunidade e inflamação para produzir citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α. A supressão da produção de TNF-α induzida por LPS em macrófagos RAW264.7 tratados com AABZ foi investigada pela avaliação da geração de TNF-α. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade anti-inflamatória do AABZ.

[00160] Tanto a colite induzida pelo ácido sulfônico de dextrano (DSS) quanto pelo ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS) são modelos animais bem estabelecidos de inflamação da mucosa que foram usados por mais de 2 décadas no estudo da patogênese da DII e estudos pré-clínicos para novas

terapêuticas. O modelo de colite induzida por DSS tem algumas vantagens quando comparado a outros modelos animais de colite (Perse, 2012) e, portanto, foi escolhido para análise dos efeitos do tratamento combinado.

EXEMPLO 5

Supressão da produção de TNF-α induzida por LPS em macrófagos tratados com AABZ.

[00161] A linhagem de macrófagos RAW264.7 foi mantida em DMEM suplementado com 5% de FBS a 37°C em um ambiente de ar umidificado com 5% de CO2. As células RAW264.7 foram semeadas em placas com 96 alvéolos a uma densidade de 1×105/ml e um volume de 200 µl/alvéolo. As células foram incubadas por 24 h em meio suplementado com FBS a 10% e foram então pré-incubadas com ou sem as concentrações indicadas de substâncias de teste por 2 h antes da adição de LPS (1 µg/ml). Os sobrenadantes foram subsequentemente colhidos em vários pontos de tempo e a produção da citocina pró-inflamatória TNF-α no meio de cultura foi determinada usando um conjunto de ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) disponível comercialmente de acordo com o protocolo do fabricante.

[00162] Os efeitos de alguns AABZs da invenção a 1 mM na produção de TNF induzida por LPS em células de macrófagos murinos RAW264.7 são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Os efeitos de AABZs a 1 mM na produção de TNF induzida por LPS em células de macrófagos murinos RAW264.7.

Composto	**% Inibição da produção de TNF**
Controle tratado por LPS	0
Cloridrato de 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida*	45
Cloridrato de 4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida	50
Cloridrato de 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida	63
Cloridrato de 4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida	56

* Cpd A

[00163] Observou-se que diferentes concentrações (0,3, 1,0 e 3,0 mM) dos compostos reduziram significativamente os níveis de expressão de TNF em comparação com o grupo controle tratado com LPS. Estes resultados

comprovam a utilidade dos compostos aqui descritos, para o tratamento de doenças resultantes de inflamação patológica.

EXEMPLO 6

Avaliação da eficácia do Cpd A sozinho ou em combinação com SASP na doença inflamatória intestinal induzida por dextran sulfato de sódio (DSS)

[00164] O experimento foi realizado usando camundongos Balb/c fêmeas de 6 a 8 semanas de idade após um período de aclimatação de uma semana. Os camundongos pesavam de 18 a 25 g, foram adquiridos da Taconic (Dinamarca) e foram mantidos em uma instalação com temperatura e luz controlada, com acesso livre a ração padrão para roedores e água. Os camundongos foram randomizados para os respectivos grupos cinco dias antes do início do tratamento e foram mantidos de 5 a 6 animais por gaiola. Após o período de aclimatação, a colite aguda foi induzida pela administração de solução DSS a 5% (DSS da TdB Consultary AB, Suécia; MW ~ 40000) por cinco dias (dia 0 ao dia 5) através da água potável, o que resultou em colite reprodutível caracterizada por diarreia, sangramento retal, redução do peso corporal, ulceração da mucosa, destruição de cripta e infiltração de leucócitos. A ingestão de DSS foi avaliada diariamente.

[00165] A SASP (da Sigma-Aldrich, Suécia) foi primeiro dissolvida em hidróxido de sódio 0,2 M (NaOH) a uma concentração superior à concentração final necessária. Adicionou-se solução salina tamponada com fosfato (PBS) para a concentração desejada e o pH foi ajustado para 7,5-8,0 com NaOH ou ácido clorídrico. A SASP permaneceu completamente dissolvida neste pH. O cloridrato de Cpd A foi dissolvido em PBS para a concentração desejada.

[00166] Todos os grupos de animais tiveram livre acesso à solução de água DSS 5% durante todo o período de teste. Os tratamentos foram administrados do dia 0 ao dia 5, por via oral por gavagem (SASP) ou intraperitoneal (Cpd A), e em um volume de administração de 5 ml/kg, duas

vezes ao dia com um intervalo de aproximadamente 8 horas. O grupo controle (apenas DSS) recebeu água (0,2 ml) por via oral, duas vezes ao dia. Os parâmetros registrados no experimento foram consistência das fezes (0, normal; 2, fezes amolecidas; 4, diarreia aquosa), ocorrência de sangue nas fezes (0, normal; 2, Hemoccult +; 4, sangramento intenso) e perda de peso corporal (0, nenhum; 1, 1-5%; 2, 5-10%; 3, 10-20%; 4,> 20%). O índice de atividade da doença (DAI) foi calculado resumindo as pontuações desses três parâmetros. Também o comprimento do cólon e o conteúdo do cólon de mieloperoxidase (MPO) foram registrados. Os dados foram avaliados estatisticamente com análise de variância (ANOVA). As médias dos mínimos quadrados (médias LS) e o erro padrão (SE) das médias LS foram calculados.

[00167] A Tabela 4 mostra a porcentagem de inibição registrada no dia 5 do efeito do dextran sulfato de sódio (100% = normalização completa, 0% = nenhum efeito).

Tabela 4. Inibição percentual no dia 5 do índice de atividade da doença de dextran sulfato de sódio
(100% = normalização completa, 0% = nenhum efeito) vs controle.

AABZ	Dose mg/kg/dia 2x ao dia ip	Agente 5-ASA	Dose mg/kg/dia 2x ao dia po	Índice de Atividade da Doença		
				LS significa ±SE	valor p vs Controle	Redução Percentual da Pontuação
Controle				6,9±0,3		
		SASP	20	6,4±0,5	0,34	8
		SASP	40	4,4±0,4	<0,0001	36
Cpd A	50			6,4±0,5	0,41	7
Cpd A	50	SASP	20	3,4±0,7	<0,0001	51

[00168] A administração de DSS a 5% durante 5 dias resultou em colite aguda grave, com diarreia, sangue nas fezes e perda de peso. Diarreia e sangue nas fezes apareceram a partir do dia 3 e esses sintomas se agravaram até o término do estudo no dia 5. O tratamento oral com SASP (40 mg/kg/dia duas vezes ao dia foi considerada a dose ideal) melhorou algumas dessas manifestações de colite. Houve uma melhoria da diarreia, bem como do sangue nas fezes a partir do dia 3. A frequência de diarreia (pontuação de

consistência das fezes de 2 e 4) foi de 22% no grupo controle e 8% no grupo SASP 40 mg/kg/dia duas vezes ao dia no dia 3. No dia 5, os números correspondentes eram 98% e 71%, respectivamente. A combinação de Cpd A (50 mg/kg/dia duas vezes ao dia) com SASP (20 mg/kg/dia duas vezes ao dia) resultou em uma melhoria superior dos parâmetros de colite (Tabela 4). O Cpd A combinado com SASP agiu sinergicamente ($p < 0,008$) na melhora da colite aguda induzida por DSS. A pontuação do Índice de Atividade da Doença (DAI) foi significativamente reduzida pelo tratamento de combinação em 51% contra o grupo de controle ($p < 0,0001$) e em 47% contra o grupo SASP (20 mg/kg/dia duas vezes ao dia) sozinho ($p < 0,0002$) .

REFERÊNCIAS

[00169] Amidon S, et al. AAPS PharmSciTech. 2015 16:731-41.

[00170] Azad Khan AK, et al. Lancet. 1977 310:892-5.

[00171] Hanauer SB. Aliment Pharmacol Ther 2004 20:60-65.

[00172] Harrington RA, et al. Drugs 1983 25:451-94.

[00173] Harron DWG, et al. Drugs 1990 39: 720-740.

[00174] Ivanenkov YA, et al. Mini Rev Med Chem. 2011 1:55-78.

[00175] Jung YJ, et al. Arch Pharm Res. 1998 21:174-8.

[00176] Jung YJ, et al. Arch Pharm Res. 2003 26:264-9.

[00177] Kaiser GC, et al. Gastroenterology. 1999 116:602-9.

[00178] Kim W, et al. Mol Pharm. 2016 13:2126-35.

[00179] Liberg D, et al. Br J Cancer. 1999 81:981-8.

[00180] Lim WC, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 7:CD008870.

[00181] Lindgren H, et al. Mol Immunol. 2001 38:267-77.

[00182] Lindgren H, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2003 301:204-11.

[00183] MacDermott RP. Am J Gastroenterol. 2000 95:3343-5.

[00184] Mills S, et al. Clin Colon Rectal Surg. 2007 20: 309–313.

[00185] Peppercorn MA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1972 181:555-62.

[00186] Pero RW, et al. Cancer Detect Prev. 1998 22: 225–236.

[00187] Pero RW, et al. Mol. Cell. Biochem. 1999 193:119–125.

[00188] Perše M, et al. J Biomed Biotechnol. 2012 2012:718617.

[00189] Rang HP, et al. Br J Anaesth. 1995 75:145-56.

[00190] Stanley M, et al. 1982 The Benzamides: Pharmacology, Neurobiology and Clinical Aspects. Raven Press: New York.

[00191] Svartz N. Acta Medica Scandinavica. 1942 110:577–598.

[00192] Thompson JE, et al. Cell. 1995 80:573-82.

[00193] van Hees PA, et al. Gut. 1980 21:632-5.

[00194] Wahl C, et al. J Clin Invest. 1998 101:1163-74.

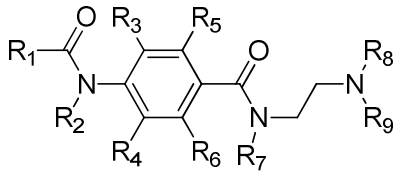
[00195] Wang Y, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016a 4:CD000543.

[00196] Wang Y, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016b 5:CD000544.

[00197] Zhao W, et al. Yakugaku Zasshi. 2010 130:1239-49.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que

R_1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila e C3-C6 cicloalquila;

R_2 é selecionado a partir de H e C1-C3 alquila;

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor;

R_7 é selecionado dentre hidrogênio e C1-C3 alquil; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila;

para uso em combinação com um agente 5-ASA selecionado a partir de mesalazina, sulfassalazina, olsalazina e balsalazida ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, no tratamento de uma doença resultante de uma inflamação patológica.

2. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C2 alquila, C1-C2 alcóxi, C1-C2 alquiltio, halogênio e trifluorometil;

R_7 é selecionado dentre hidrogênio e C1-C3 alquil; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois de R_3, R_4, R_5, e R_6 são hidrogênio.

4. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R_1 é selecionado a partir de C1-C3 alquila;

cada um de R_2, R_4, R_5, R_6 e R_7 é hidrogênio; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C4 alquila.

5. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição da fórmula (I) é selecionada a partir de

4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(propanamida)benzamida, e

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(isobutanamida)benzamida,

6. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

7. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

8. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o

composto de fórmula (I) é 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

9. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

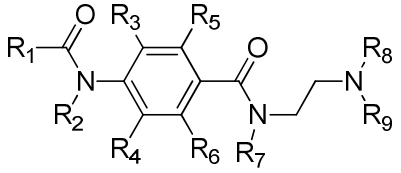
10. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1a 9, caracterizado pelo fato de que a doença é uma doença inflamatória intestinal.

11. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória intestinal é colite ulcerativa.

12. Composto ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável para uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória intestinal é a doença de Crohn.

13. Combinação, caracterizada pelo fato de ser de:

(i) um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; caracterizado pelo fato de que

R_1 é selecionado a partir de C1-C6 alquila e C3-C6 cicloalquila;

R_2 é selecionado a partir de H e C1-C3 alquila;

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, C1-C3 alquiltio e halogênio, em que qualquer alquila é opcionalmente substituída com um ou mais flúor.

R_7 é selecionado dentre hidrogênio e C1-C3 alquila; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6

alquila; e

(ii) o agente 5-ASA é selecionado a partir de mesalazina, sulfassalazina, olsalazina ou balsalazida, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas.

14. Combinação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que

R_3, R_4, R_5, e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C1-C2 alquila, C1-C2 alcóxi, C1-C2 alquiltio, halogênio e trifluorometil;

R_7 é selecionado a partir de hidrogênio e C1-C3 alquila; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C6 alquila;

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Combinação de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois de R_3, R_4, R_5, e R_6 são hidrogênio.

16. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que

R_1 é selecionado a partir de C1-C3 alquila;

cada um de R_2, R_4, R_5, R_6 e R_7 é hidrogênio; e

R_8 e R_9 são independentemente selecionados a partir de C1-C4 alquila.

17. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é selecionado a partir de

4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida,

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(propanamida)benzamida, e

N-[2-(dietilamino)etil]-4-(isobutanamida)benzamida,

18. Combinação de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida.

19. Combinação de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-propanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida.

20. Combinação de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-isobutanamida-3-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida.

21. Combinação de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula (I) é 4-acetamida-N-[2-(dietilamino)etil]-benzamida.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 13 a 21 e opcionalmente um excipiente farmaceuticamente aceitável.

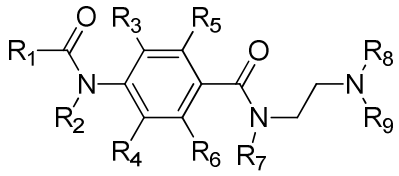
23. Conjunto de partes compreendendo uma combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 13 a 21, caracterizado pelo fato de que cada um dos componentes (i) e (ii) é opcionalmente formulado em mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

24. Uso de composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença resultante de inflamação patológica, em que o tratamento também inclui a administração de um agente 5-ASA selecionado a partir de mesalazina, sulfassalazina, olsalazina e balsalazida ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas.

RESUMO

COMPOSTO, COMBINAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CONJUNTO DE PARTES, E, USO DE COMPOSTO

Um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em combinação com um agente 5-ASA, no tratamento de uma doença resultante de uma inflamação patológica. A combinação de um composto de fórmula (I) ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo e do agente 5-ASA e uso de tal combinação. Um conjunto de partes e uma composição farmacêutica que compreende tal combinação.