

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/496 (2017.01) **A61K 31/36** (2017.01)
A61K 38/11 (2017.01) **A61K 31/136** (2017.01)
A61K 31/16 (2017.01) **A61K 31/196** (2017.01)
A61K 31/197 (2017.01) **A61K 31/4168**
(2017.01)
A61K 31/55 (2017.01) **A61P 25/00** (2017.01)
A61P 25/18 (2017.01) **A61P 25/28** (2017.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2014.12.12**

(30) Prioridade(s): **2013.12.13 EP 13306726**

(43) Data de publicação do pedido: **2016.10.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.11.22**
042/2018

(73) Titular(es):

PIERRE FABRE MEDICAMENT

**45, PLACE ABEL GANGE 92100 BOULOGNE-
BILLANCOURT**

FR

(72) Inventor(es):

AGNÈS AUCLAIR

FR

PAUL MOSER

FR

PIERRE SOKOLOFF

FR

(74) Mandatário:

JOÃO PEREIRA DA CRUZ

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADO DE CROMONA COMO UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR D3 DE DOPAMINA PARA SEU USO PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REIVINDICA UM DERIVADO DE CROMONA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COMBINAÇÕES COMPREENDENDO PELO MENOS O DITO DERIVADO, QUE É UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR D3 DE DOPAMINA, PARA SEU USO PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.

RESUMO

**"DERIVADO DE CROMONA COMO UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR
D3 DE DOPAMINA PARA SEU USO PARA O TRATAMENTO DE
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA".**

A presente invenção reivindica um derivado de cromona e composições farmacêuticas e combinações compreendendo pelo menos o dito derivado, que é um antagonista do receptor D3 de dopamina, para seu uso para o tratamento de transtorno do espectro autista.

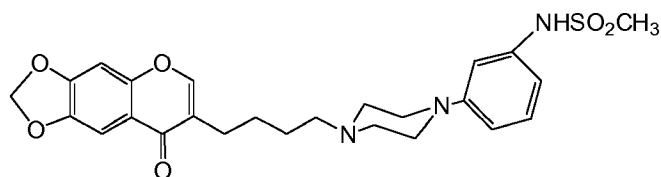
DESCRIÇÃO

"DERIVADO DE CROMONA COMO UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR D3 DE DOPAMINA PARA SEU USO PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA".

A invenção refere-se à N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, para a sua utilização como medicamento para o tratamento dos deficits de interação social associados à desordem do espectro autista.

O pedido de Patente WO 2011/027289 divulga derivados de cromona, um processo para a sua preparação e as suas aplicações terapêuticas para o tratamento de doenças neurológicas ou psiquiátricas. Os derivados de cromona de acordo com WO 2011/027289 são agonistas parciais ou antagonistas do receptor D3 de dopamina.

Notavelmente, WO 2011/027289 divulga a N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (Exemplo Nº 21 de WO 2011/027289) correspondendo à fórmula 1.



Formula 1

Entre as doenças a serem tratadas pelos derivados de cromona, WO 2011/027289 reivindica doença de Parkinson, psicose, esquizofrenia, discinesia associada com doença de Parkinson, deficiência cognitiva opcionalmente associada com a idade ou com doença de Alzheimer, transtorno de humor, tremor essencial, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, impotência sexual, ejaculação precoce, alcoolismo e dependência de nicotina. Notavelmente, WO2011/027289 não divulga nem reivindica transtornos de neurodesenvolvimento.

Os transtornos de neurodesenvolvimento são um grupo de condições com início no período de desenvolvimento. Estes transtornos tipicamente manifestam-se na infância e são caracterizados por déficits de desenvolvimento que produzem deficiência da função pessoal, social, académica, ou ocupacional. A faixa de incapacidades varia de limitações muito específicas de aprendizagem ou controlo de funções executivas a dificuldades globais de competência social ou inteligência.

Entre os transtornos de neurodesenvolvimento, o autismo foi caracterizado como um problema infantil

distinto de psicoses e os seus sinais e sintomas descritos por Kanner em 1943 (L. Kanner "Autistic Disturbances of Affective Contact", *Nervous Child* 2:217-50, 1943), que inclui vários problemas em comportamento e competências. O autismo incluiu o autismo infantil típico ou autismo de Kanner, síndrome de Asperger, que preserva a linguagem e as funções cognitivas e transtorno de desenvolvimento generalizado, não de outro modo especificado (comumente abreviado como PDD-NOS), que foi diagnosticado quando o conjunto total de critérios para o autismo ou síndrome de Asperger não foi satisfeito. Outras classificações, como a International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) da Organização Mundial da Saúde, incluem ainda mais subcategorias. A variabilidade de sintomas e apresentações de autismo entre aquelas várias categorias de diagnóstico tornou difícil compreender a qual sintoma particular um tratamento terapêutico foi tratado.

Muito recentemente, entretanto, o diagnóstico de autismo mudou acentuadamente para reconhecer que os déficits sociais distinguem autismo e transtornos relacionados de outros transtornos de neurodesenvolvimento (Rapin I, Tuchman RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(5):1129-46) e para

unificar o diagnóstico sob o único nome de Transtorno do Espectro Autista (ASD). De acordo com o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, American Psychiatric Association, *American Psychiatric Publishing*, Washington D.C., 2013), o ASD é caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e interação social através de contextos múltiplos, incluindo déficits em reciprocidade social, comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, e competências no desenvolvimento, manutenção e discernimento de relacionamentos. Além dos déficits de comunicação social, o diagnóstico de transtorno do espectro autista requer a presença de padrões restritos, repetitivos de comportamentos, interesses, ou atividades.

Dentro do diagnóstico de ASD, as características clínicas individuais são observadas através do uso de especificadores que descrevem os sintomas autísticos e a sua severidade. Assim, de acordo com DSM-5, o transtorno é diagnosticado com os critérios de diagnóstico seguintes:

A: Comunicação e Interação Social através de contextos múltiplos (todos os 3 necessários).

- déficits em reciprocidade social-emocional.
- déficits em comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social.
- déficits em desenvolver e manter relacionamentos.

B: Comportamento Restrito, Repetitivo (quaisquer 2 necessários).

- fala estereotipada ou repetitiva, movimentos motores, ou uso de objetos.

- aderência excessiva a rotinas, padrões ritualizados de comportamentos verbais ou não verbais, ou resistência excessiva à mudança.

- interesses fixos, altamente restritos que são anormais na intensidade de foco.

- hiper- ou hiporreatividade à entrada sensorial ou interesse incomum no aspecto sensorial do ambiente.

C: Os sintomas devem estar presentes no período de desenvolvimento inicial.

D: Os sintomas causam dificuldades clinicamente significantes de áreas sociais, ocupacionais, ou outras áreas importantes de função corrente.

E: Estes distúrbios não são melhor explicados pela incapacidade intelectual ou atraso de desenvolvimento global.

O ASD é um transtorno neuropsiquiátrico altamente herdado: a taxa de concordância atinge até 90 % em gémeos monozigóticos e 10 % em gémeos dizigóticos (revisto em Won *et al.*, *Front. Mol. Neurosci.* 2013, vol 6, art 19). Entretanto, o ASD é um transtorno etiológicamente heterogêneo em que nenhuma mutação genética única responde por mais do que 1 a 2 % de casos (Abrahams *et al* *Nat. Rev. Genet.*

2008, vol 9, p 341-355). Até aqui, as análises de ligação e do gene candidato, estudos de associação ampla de genoma (GWAS), e avaliações de variações cromossômicas revelaram uma faixa ampla de genes com mutações e polimorfismos com predisposição associados ao ASD (Persico et al., *Behav. Brain Res.* 2013, vol 251, p 95-112). Nenhum destes estudos identificou o **DRD3** como um gene de suscetibilidade para o ASD.

Em 2009, de Krom e os colegas realizaram um estudo de associação genética de 1.536 Polimorfismos de Nucleotídeo Únicos (SNPs) presentes em 132 genes candidatos numa amostra de 144 pacientes com ASD e 404 indivíduos de controlo (de Krom et al., *Biol. Psychiatr.*, 2009, vol 65, p 625-630). Eles encontraram 31 polimorfismos de nucleotídeos únicos positivamente associados num valor de *P* mais baixo do que 0,01, que foram testados numa segunda amostra de 128 pacientes com o ASD e 124 indivíduos de controlo. Apenas o polimorfismo de nucleotídeo único rs167771 foi descoberto positivamente associado nas duas amostras de ASD e numa análise estatística conjunta. Uma associação, que não foi confirmada a seguir da correção estatística para teste múltiplo, também foi descoberta entre o alelo de risco de rs167771 e um risco diminuído de comportamento repetitivo em pacientes com ASD, mas não de outros domínios sintomáticos de ASD (Staal et al., *J. Autism*

Dev. Disord. 2012, vol 42, p 885-888).

O polimorfismo de nucleotídeo único rs167771 está presente no segundo intrão do gene receptor D3 de dopamina. O receptor D3 de dopamina é quase exclusivamente expresso no sistema nervoso central, particularmente na área estriada ventral, uma região do cérebro que desempenha um papel importante no controle de emoções e cognição (Sokoloff et al., *Nature* 1990, vol 347, p 146-151). O receptor D3 de dopamina existe em duas formas alélicas geradas por um polimorfismo de nucleotídeo único denominado rs6280 (também conhecido como CM033372 ou polimorfismo de *Bal*I) na sequência da codificação, que leva a duas sequências de aminoácido contendo um resíduo de serina (Ser) ou um de glicina (Gly) na 9ª posição (Lannfelt et al., *Psychiatric Genetics* 1992, vol 2, p 249-256). O alelo Gly/Gly é um alelo de ganho de função, desde que ele tenha uma afinidade quatro vezes mais alta para a dopamina e seja mais responsivo à dopamina do que ao alelo Ser/Ser (Jeanneteau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, vol 103, p 10753-10758). Um tratamento terapêutico com base na intervenção no receptor D3 de dopamina poderia ser previsto se o transtorno a ser tratado for ligado ao ganho de função (alelo Gly/Gly) ou perda de função (alelo Ser/Ser). Por exemplo, antagonistas do receptor D3 de dopamina poderiam ser úteis para tratar um transtorno ligado ao alelo de ganho de função Gly/Gly.

A base de dados genética e!Ensembl do genoma humano (disponível em <http://www.ensembl.org>) indica que os dois polimorfismos de nucleotídeo únicos rs167771 e rs6280 pertencem ao mesmo cóntigo NT_005612.16 da montagem GRCh37.p10 e são separados por 14.540 pares de base. Os dados de tabelas de desequilíbrio de ligação (também disponíveis em <http://www.ensembl.org>), indicam o desequilíbrio de ligação parcial entre rs167771 e rs6280, com valores de r ao quadrado (Pritchard et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, vol 69, p 1-14) variando de 0,245 a 0,610 em populações diferentes. Isto indica que a associação genética de rs167771 em ASD não implica formalmente uma ligação de ASD ao polimorfismo de nucleotídeo único funcional rs6280 em receptor D3 de dopamina. Consequentemente, num outro estudo sobre uma amostra pequena de 50 pacientes, rs6280 não foi descoberto estar associado com ASD (Martineau et al., *Dev Med Child Neurol*, 1994, 36:688- 697).

Não há nenhuma cura para ASD. Os antipsicóticos atípicos, tais como risperidona ou aripiprazol, são aprovados pela US Food and Drugs Administration para o tratamento de irritabilidade associada com transtorno autístico, incluindo sintomas de agressão para outros, automutilação deliberada, birras e mudanças de humor rápidas, que não pertencem aos sintomas centrais que definem o

ASD. Adolescentes e adultos jovens com ASD também são propensos à ansiedade e depressão, que podem ser tratados com fármacos antidepressivos tais como inibidores de recaptção de serotonina seletivos. Entretanto, não houve nenhum tratamento aprovado que atenda os sintomas centrais de ASD, isto é, déficits em interações sociais e comunicação, e interesses restritos.

Além disso, os estudos genéticos não são conclusivos e não mostram um método para tratar o ASD, especialmente os déficits em interações sociais.

Os inventores surpreendentemente descobriram que a N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida divulgada em WO 2011/027289 foi muito benéfica num modelo animal que recapitula os sintomas centrais do ASD, que é fundamentado na exposição pré-natal ao valproato.

O ácido valproico ou os seus sais de valproato são fármacos anticonvulsivantes, por exemplo, Depakote®, usado para tratar epilepsia, um conjunto comum e diverso de transtornos neurológicos crônicos caracterizados por convulsões espontâneas. O valproato também é usado no tratamento de transtorno bipolar, um transtorno de humor

psiquiátrico apresentando-se com episódios de um humor elevado ou agitado conhecido como mania (ou hipomania, dependendo da severidade) alternando-se com episódios de depressão. Os efeitos teratogénicos (anormalidades ligadas ao fecho do tubo neural) de valproato são conhecidos há 30 anos a partir de estudos retrospectivos. Casos de ASD também foram encontrados em crianças de mães que tomaram valproato durante a sua gravidez, o que levou a advertência sobre o risco do valproato e ASD em mulheres grávidas. Recentemente, o risco associado ao valproato foi confirmado pelos estudos prospectivos, indicando que existe um aumento de 10 vezes no risco de ASD (Tomson *et al.*, *Lancet Neurol.* 2012, vol 11, p 803-813; Bromley *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, vol 84, p 637-643). O valproato é suposto causar ASD interferindo-se com o mecanismo epigenético conduzindo ao fecho do tubo neural durante o desenvolvimento intrauterino (Kataoka *et al.*, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013, vol 16, p 91- 103).

No modelo de rato com ASD, o valproato é administrado a fêmeas grávidas, num dia embrionário determinado, tipicamente o 12º dia, que corresponde ao momento de fecho do tubo neural nesta espécie, e a cria, quando observada durante a infância e adolescência, apresenta anormalidades comportamentais acentuadas e específicas, acompanhadas por alguns sinais físicos (revisado em

Roullet *et al.*, *Neurotoxicol. Teratol.* 2013, vol 36, p 47-56). As anormalidades comportamentais induzidas por valproato são fortemente similares de sintomas de ASD e incluem:

- deficiências de comportamento social
- padrões estereotipados/repetitivos de comportamento
- deficiência sensorial e de comunicação.

Além disso, o fenótipo também incorpora rearranjos morfológicos típicos de ASD, tais como número ou densidade reduzidos de espinhas dendríticas neuronais no córtex pré-frontal (Bringas *et al.*, *Neuroscience* 2013, vol 241, p 170-187), que favorece o modelo de rato com valproato com validades de construção e face para um modelo de animal fisiopatológico de ASD.

De modo a avaliar o potencial de cloridrato de N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida, um antagonista do receptor D3 de dopamina potente (ver o Exemplo 1) para tratar o ASD, os inventores avaliaram-no no modelo de rato com ASD (Exemplo 2). Como descrito no Exemplo 2, o cloridrato de N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida foi capaz de reverter o déficit de comportamento social em ratos jovens expostos

pré-natalmente ao valproato administrados como uma dose única. Os inventores assim mostraram que o referido composto pode ser usado para tratar o ASD.

Como usado acima, o termo "receptor D3 de dopamina", "receptor D3" ou "DRD3" denota um subtipo de receptor de dopamina principalmente expressado no sistema límbico (Sokoloff P et al., *Nature* 1990, vol 347, p 146-151). O receptor D3 de dopamina é descrito no Pedido de Patente Internacional WO 91/15513. Como usado acima, o termo "agonista parcial do receptor D3" denota um composto que forma um complexo com o receptor D3 de dopamina e age como um agonista- antagonista combinados, isto quer dizer, ele induz uma resposta fisiológica de uma intensidade mais baixa do que aquela do mediador natural, dopamina. *In vitro*, num receptor D3 de dopamina de expressão celular, um agonista parcial do receptor D3 de dopamina produz uma resposta ativa, a intensidade máxima da qual é mais baixa do que aquela produzida por dopamina ou por um agonista total, por exemplo, quinpirol (trans(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octaidro-5-propil-1 H(ou 2H)pirazolo[3,4g]quinolina). Um agonista parcial do receptor D3 de dopamina também pode prevenir parcialmente a resposta produzida pela dopamina ou outros agonistas totais. Como usado acima, o termo "um antagonista do receptor D3 de dopamina" denota

uma molécula que forma um complexo com o receptor D3 de dopamina e é capaz de prevenir uma resposta provocada por dopamina ou um agonista deste num receptor D3 de dopamina de expressão celular.

Como usado aqui, o termo "sais" denota sais de adição de ácido inorgânico, ácido orgânico, base inorgânica ou base orgânica do composto da presente invenção. Como exemplo, pode ser feita uma menção dos sais derivados de ácidos inorgânicos tais como ácidos clorídricos, bromídricos, fosfóricos, sulfúricos, e aqueles derivados de ácidos orgânicos tais como ácidos acéticos, trifluoroacéticos, propiônicos, succínicos, fumáricos, málicos, tartáricos, cítricos, ascórbicos, maleicos, glutâmicos, benzoicos, salicílicos, toluenossulfônicos, metanossulfônicos, esteáricos, lácticos. Preferivelmente, os sais são farmacologicamente aceitáveis, isto quer dizer, eles não são tóxicos para o paciente a quem eles são administrados. A expressão "farmacologicamente aceitável" refere-se a entidades e composições moleculares que não produzem nenhum efeito alérgico adverso ou outra reação indesejável quando administrado a um animal ou ser humano. Quando usado aqui, a expressão "excipiente farmacologicamente aceitável" inclui qualquer diluente, adjuvante ou excipiente, tal como preservante, enchimento disintegrante, agente humidificante, emulsificador,

dispersante, agente antibacteriano ou antifúngico, ou também agentes que permitem que a absorção e reabsorção intestinais e digestivas sejam retardadas. O uso destes meios ou vetores é bem conhecido na técnica. Exceto onde o agente é quimicamente incompatível com o composto de acordo com a invenção, o seu uso em composições farmacêuticas contendo o composto de acordo com a invenção é considerado.

No contexto da invenção, o termo "tratamento" como usado aqui significa prevenir ou inibir o aparecimento ou progressão da condição à qual o termo é aplicado, ou de um ou mais sintomas desta condição. "Quantidade terapeuticamente ativa" significa uma quantidade de um composto de acordo com a invenção que é eficaz em obter o efeito terapêutico desejado de acordo com a invenção. De acordo com a invenção, o termo "paciente" refere-se a um ser humano afetado ou muito suscetível a ser afetado por ASD.

De acordo com a presente invenção, o composto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, preferivelmente cloridrato, é usado como um medicamento para o

Além disso, a invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo o composto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e um excipiente farmacêuticamente aceitável, para seu uso como medicamento para o tratamento de déficits de interação social associados ao ASD.

Como uma outra forma de realização, a invenção refere-se a composições farmacêuticas combinando o composto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, com outras medicações que são conhecidas como sendo usadas para tratar pacientes com ASD, e um excipiente farmacêuticamente aceitável, para o seu uso como medicamento para o tratamento de transtorno tratamento dos déficits de interação social associados ao ASD.

Preferivelmente, o composto de acordo com a invenção é combinado com um composto selecionado do grupo que consiste em memantina, amantadina, baclofeno, R-baclofeno, fenobam, acamprosato, bumetamida, carpipramina, oxitocina, vasopressina e misturas destes, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

As composições de acordo com a invenção podem ser administradas pelas vias oral, transdérmica, parenteral, nasal ou retal. As composições podem ser especialmente administradas pela via oral numa formulação apropriada. As dosagens do composto (N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida) nas composições da invenção podem ser ajustadas para obter uma quantidade de substância ativa que seja eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para uma composição peculiar ao método de administração. O nível de dosagem escolhido depende, portanto, do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da duração desejada do tratamento e de outros fatores como peso corporal do paciente. As dosagens podem ser de 0,001 a 10 mg por kg de peso corporal. As dosagens preferidas são na faixa de 0,05 a 2 mg por kg de peso corporal.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem limitar o âmbito desta.

EXEMPLO 1

O cloridrato de N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida foi avaliado *in vitro* como um ligando do receptor D3 de dopamina e

modulador da atividade deste receptor de acordo com a invenção em células que expressam receptor D3 de dopamina recombinante humano ou receptor D2 de dopamina recombinante humano. A constante de inibição (K_i) foi medida por inibição da ligação de [^3H] espiperona como descrito por Cussac *et al.*, em *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000, vol 361, p 569-572. Os inventores demonstraram que o composto de acordo com a invenção comporta-se como um ligando do receptor D3 de dopamina potente, com valores de K_i de 0,17 nanomol.litro⁻¹. Este mesmo composto exibe uma afinidade notável pelo receptor D2 de dopamina D2 é 71 vezes mais fraca.

O composto de acordo com a invenção foi avaliado quanto à sua atividade de agonista, agonista parcial, ou antagonista no receptor D3 de dopamina usando-se o teste de atividade de MAP-cinase sobre o receptor D3 de dopamina recombinante humano (Cussac *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 1999, vol 56, p 1025-1030). A atividade intrínseca deste composto foi nula, indicando que ele é um antagonista completo.

EXEMPLO 2

O cloridrato de N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida foi testado sobre a interação social das crias de ratos fêmeas que foram administrados com ácido valproico como um sal de

sódio. Os ambientes experimentais do modelo de rato com ácido valproico de autismo foram adaptados a partir de dados publicados (Dendrinos *et al.*, *Front. Integr. Neurosci.* 2011, vol 5, art 68; Markram *et al.*, *Neuropsychopharm.* 2007, vol 33, p 901-912; Schneider *et al.*, *Neuropsychopharm.* 2005, vol 30, p 80-89).

MÉTODO:

Foram isolados ratos Sprague-Dawley fêmeas grávidas (dia embrionário 8 no máximo) [OFA (SD) Charles River Lyon, France] em quarentena por 4 dias. Os animais foram alojados por grupo (2 por gaiola) numa gaiola de fundo fechado (Gaiola ML-H, 370x235x180 mm, CxLxA; superfície do piso 870 cm²) num espaço ambientalmente controlado (temperatura 21 ± 1 °C; humidade relativa 55 ± 5%) sob um ciclo de luz/escuridão de 12 h (luzes acesas às 07:00 AM) com alimento (A04, Safe, Augy, France) e água filtrada (diâmetro de poro de 0,2 µm) livremente disponíveis. Até o desmame das crias, os animais foram mudados apenas uma vez por semana de modo a incomodá-los tão pouco quanto possível. Foi fornecido enriquecimento ambiental (material para a ninhada).

Nos dias embrionários 12 e 13 (E12-E13), as fêmeas foram pesadas e receberam três injeções intraperitoneais de 2,4 ml/kg de valproato de sódio (NaVPA, 200 mg/kg). O valproato de sódio foi dissolvido em solução salina a 0,9 % para uma concentração de 83,3 mg/ml, pH 7,3. As mães de

controle receberam três injeções intraperitoneais de solução salina (2,4 ml/kg). Depois da terceira injeção, as fêmeas foram individualmente alojadas em gaiolas do tipo ML-H e foi-lhes permitido criar as suas ninhadas. As crias foram desmamadas entre os dias 21 a 23 pós-natalmente.

Um rato exposto a valproato de sódio ou a uma solução salina e um rato não familiar ingênuo foram colocados em cantos opostos de uma arena (arena preta de 70 cm x 70 cm x 30 cm, C x L x A). O comportamento individual relacionado à interação social tal como o a seguir de tratar, farejar ou morder o outro rato assim como subir sobre o outro rato, iniciado pelo rato testado para o rato não familiar foi registado por um período de 10 min.

RESULTADOS:

Os efeitos da administração aguda do composto de acordo com a invenção sobre o comportamento de interação social nas crias de mães tratadas com a solução salina ou valproato de sódio são resumidos na Figura 1.

Os dados representados são a média \pm o erro padrão da média para $n = 10$ ratos (5 fêmeas e 5 machos).

O composto de acordo com a invenção não teve nenhum efeito significativo sobre o comportamento de interação social nas crias de mães tratadas com solução salina.

A 0,63 mg/kg o composto de acordo com a invenção reduziu significativamente os déficits de interação social induzidos pela exposição pré-natal a valproato de sódio. A 2,5 mg/kg o composto de acordo com a invenção reverteu completamente estes déficits.

O composto de acordo com a invenção é considerado como um produto interessante para tratar transtornos de espectro autista e mais particularmente o déficit de interações sociais

Lisboa, 22 de fevereiro de 2018

REIVINDICAÇÕES

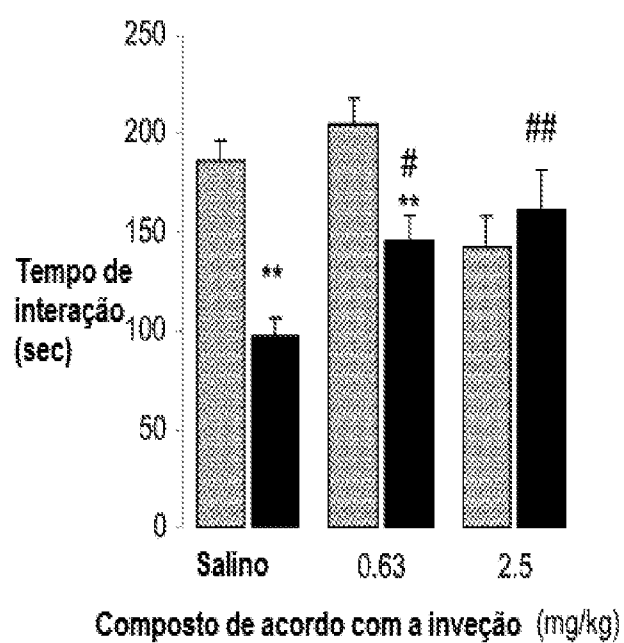
1. N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável deste, para o seu uso como medicamento para o tratamento de transtorno do espectro autista.

2. N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida para o seu uso de acordo com a reivindicação 1, em que o sal farmaceuticamente aceitável é cloridrato.

3. N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um excipiente farmaceuticamente aceitável, para a sua utilização no tratamento dos déficits de interação social associados à desordem do espectro autista.

4. Composição farmacêutica para seu uso de acordo com a reivindicação 3, combinada com um composto selecionado do grupo que consiste em memantina, amantadina, baclofeno, R-baclofeno, fenobam, acamprosato, bumetamida, carpipramina, oxitocina, vasopressina e misturas destes

Lisboa, 22 de fevereiro de 2018.



▨ Animais tratados com salino

■ Animais tratados com sódio de valproato

** $p < 0.01$ vs. Salino

$p < 0.05$ vs. Ratos expostos a valporato de sódio recebendo salino

$p < 0.01$ vs. Ratos exposto a valporato de sódo recebendo salino

FIGURA 1

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

WO 2011027289 A

• WO 9115513 A

Literatura de não patentes citada na Descrição

- | | |
|--|--|
| L. KANNER. Autistic Disturbances of Affective Contact. <i>Nervous Child</i> , 1943, vol. 2, 217-50 | • TOMSON et al. <i>Lancet Neurol.</i> , 2012, vol. 11, 803-813 |
| RAPIN I; TUCHMAN RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. <i>Pediatr Clin North Am.</i> , 2008, vol. 55 (5), 1129-48 | • BROMLEY et al. <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i> , 2013, vol. 84, 637-64 |
| WON et al. <i>Front. Mol. Neurosci.</i> , 2013, vol. 8 | • KATAOKA et al. <i>Int. J. Neuropsychopharmacol.</i> , 2013, vol. 16, 91-103 |
| ABRAHAMS et al. <i>Nat. Rev. Genet.</i> , 2008, vol. 9, 341-355 | • ROULLET et al. <i>Neurotoxicol. Teratol.</i> , 2013, vol. 36, 47-56 |
| PERSICO et al. <i>Behav. Brain Res.</i> , 2013, vol. 251, 95-112 | • BRINGAS et al. <i>Neuroscience</i> , 2013, vol. 241, 170-187 |
| DE KROM et al. <i>Biol. Psychiatr.</i> , 2009, vol. 65, 825-830 | • SOKOLOFF P et al. <i>Nature</i> , 1990, vol. 347, 146-151 |
| STAAL et al. <i>J. Autism Dev. Disord.</i> , 2012, vol. 42, 885-888 | • CUSSAC et al. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.</i> , 2000, vol. 361, 569-572 |
| SOKOLOFF et al. <i>Nature</i> , 1990, vol. 347, 146-151 | • CUSSAC et al. <i>Mol. Pharmacol.</i> , 1999, vol. 56, 1025-1030 |
| LANNFELT et al. <i>Psychiatric Genetics</i> , 1992, vol. 2, 249-258 | • DENDRINOS et al. <i>Front. Integr. Neurosci.</i> , 2011, vol. 5 |
| JEANNETEAU et al. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2006, vol. 103, 10753-10758 | • MARKRAM et al. <i>Neuropsychopharm.</i> , 2007, vol. 33, 901-912 |
| PRITCHARD et al. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> , 2001, vol. 69, 1-14 | • SCHNEIDER et al. <i>Neuropsychopharm.</i> , 2005, vol. 30, 80-89 |
| MARTINEAU et al. <i>Dev Med Child Neurol</i> , 1994, vol. 36, 688-697 | |