

(11) Número de Publicação: **PT 2192896 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/165 (2009.01) **A61P 29/00** (2009.01)
A61P 1/00 (2009.01) **A61P 1/04** (2009.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.08.21	(73) Titular(es): NEUROSEARCH A/S	
(30) Prioridade(s): 2007.08.24 DK 200701211 2007.08.24 US 957811 P	93 PEDERSTRUPVEJ 2750 BALLERUP	DK
(43) Data de publicação do pedido: 2010.06.09	(72) Inventor(es): PALLE CHRISTOPHERSEN LARS SIIM MADSEN	DK DK
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.12 065/2011	(74) Mandatário: ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE CARBONILAMINO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE À UTILIZAÇÃO DE UM GRUPO PARTICULAR DE DERIVADOS DE CARBONILAMINO PARA O TRATAMENTO OU PALIAÇÃO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO CLÍNICA RELACIONADA COM DETERMINADOS DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE CARBONILAMINO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção diz respeito à utilização de um derivado de carbonilamino específico para o tratamento ou palição da doença inflamatória intestinal.

ARTE ANTERIOR

[0002] Os distúrbios inflamatórios caracterizam-se pelos seus efeitos sistémicos. A inflamação é a resposta do organismo à lesão, infecção ou a moléculas percebidas como estranhas pelo sistema imunitário. Clinicamente, a inflamação caracteriza-se por dor, rubor, ardor, tumefacção e alterações na função do tecido afectado. Embora a capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória seja essencial para a sobrevivência, a capacidade de controlar a inflamação também é necessária para a saúde.

[0003] Exemplos de distúrbios inflamatórios crónicos sistémicos incluem doença inflamatória intestinal (DII), artrite reumatóide (AR) e esclerose múltipla (EM).

[0004] A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crónica auto-imune que afecta o tracto gastrointestinal com sintomas de dor abdominal, vómitos, diarreia, hematoquezia e perda de peso. A DII tem duas apresentações principais, colite ulcerosa (CU) e doença de Crohn (DC). A CU afecta exclusivamente o cólon e o recto, ao passo que a DC pode afectar todo o tracto gastrointestinal. Histologicamente, a CU caracteriza-se por inflamação difusa da mucosa em contraste com a DC, na qual lesões profundas descontínuas

afectam todas as camadas da parede intestinal. Actualmente, a DII numa fase inicial é tratada medicamente com esteróides como budesonido, ou aminossalicilatos como sulfassalazina, ou imunossuppressores gerais como a azatioprina, enquanto casos graves numa fase mais tardia requerem cirurgia, frequentemente na forma de colostomia. Recentemente, também têm sido usados clinicamente anticorpos contra TNF- α com algum sucesso.

[0005] A patente WO 00/50026 descreve antagonistas dos canais de Gardos (*i.e.* canais de K sensíveis ao Ca^{2+}), que inibem o canal de Gardos de eritrócitos, reduzem a desidratação dos eritrócitos falciformes e/ou retardam a ocorrência de deformação ou falciformação dos eritrócitos. Contudo, não é referido o efeito destes compostos nas condições inflamatórias.

[0006] A patente WO 01/27070 descreve o uso de derivados de carbonilamino no tratamento de distúrbios do SNC relacionados com antagonistas e/ou agonistas dos receptores metabotrópicos do glutamato. Contudo, não é referido o efeito destes compostos nas condições inflamatórias.

[0007] A patente WO 03/004010 descreve um grupo específico de derivados de carbonilamino para o tratamento ou palição de doenças ou condições clínicas relacionadas com a regulação imunitária. Contudo, não é referido o efeito destes compostos nas condições inflamatórias.

[0008] A patente WO 03/059873 descreve determinados derivados de carbonilamino úteis como moduladores do canal do potássio. Contudo, não é referido o efeito destes compostos nas condições inflamatórias.

RESUMO DA INVENÇÃO

[0009] A presente invenção diz respeito à utilização de um derivado de carbonilamino específico para o tratamento ou palição da doença inflamatória intestinal (DII).

DIVULGAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0010] O derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção é 2,2-Bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, ou um seu sal de adição farmacologicamente aceitável, composto este que revelou ser particularmente útil no combate à doença inflamatória intestinal (DII).

Sais farmacologicamente aceitáveis

[0011] O derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção pode ser fornecido em qualquer forma adequada para a administração pretendida. Formas adequadas incluem sais farmacologicamente (ou seja, fisiologicamente) aceitáveis, e formas de pré- ou pró-fármacos do derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção.

[0012] Exemplos de sais de adição farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, os sais de adição de ácidos orgânicos e inorgânicos não tóxicos tais como acetato derivado de ácido acético, aconato derivado de ácido aconítico, ascorbato derivado de ácido ascórbico, benzenossulfonato derivado de ácido benzenosulfônico, benzoato derivado de ácido benzóico, cinamato derivado de ácido cinâmico, citrato derivado de ácido cítrico, embonato derivado de ácido embônico, enantato derivado de ácido enântico, formiato derivado de ácido fórmico, fumarato derivado de ácido fumárico, glutamato derivado de ácido glutâmico, glicolato derivado de ácido glicólico, cloridrato derivado de ácido clorídrico, hidrobrometo derivado de ácido hidrobromico, lactato derivado de ácido

lático, maleato derivado de ácido maleico, malonato derivado de ácido malónico, mandelato derivado de ácido mandélico, metanossulfonato derivado de ácido metanossulfônico, naftaleno-2-sulfonato derivado de ácido naftaleno-2-sulfônico, nitrato derivado de ácido nítrico, perclorato derivado de ácido perclórico, fosfato derivado de ácido fosfórico, ftalato derivado de ácido ftálico, salicilato derivado de ácido salicílico, sorbato derivado de ácido sórbico, estearato derivado de ácido esteárico, succinato derivado de ácido succínico, sulfato derivado de ácido sulfúrico, tartarato derivado de ácido tartárico, tolueno-p-sulfonato derivado de ácido p-tolueno sulfônico, ou similares. Estes sais podem ser formados através de procedimentos bem conhecidos e descritos na arte.

[0013] Outros ácidos tais como o ácido oxálico, que podem não ser considerados farmacologicamente aceitáveis, podem ser utilizados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de um derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção e respectivo sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

[0014] Sais metálicos de um derivado de carbonilamino para uso de acordo com invenção incluem sais de metais alcalinos, como o sal de sódio, de um derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção contendo um grupo carboxilo.

Métodos de preparação

[0015] O derivado de carbonilamino para uso de acordo com a invenção pode ser preparado através de métodos convencionais para síntese química, como os descritos, por exemplo, na patente WO 03/059873.

EXEMPLOS

[0016] A invenção é melhor ilustrada por referência aos exemplos que se seguem, que não se pretende que sejam encarados como limitações do âmbito da invenção, conforme reivindicado.

Exemplo 1

Inibição da colite distal induzida por ácido 2,4-dinitrobenzenossulfónico (DNBS) em ratos

[0017] O Composto A, *i.e.* 2,2-Bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, publicado como Composto 19 da patente WO 03/059873, e obtido essencialmente conforme descrito nessa patente, foi avaliado quanto à possível inibição da colite distal induzida por ácido 2,4-dinitrobenzenossulfónico (DNBS) em ratos, que é um modelo de doença inflamatória intestinal.

[0018] O composto de teste foi dissolvido numa mistura de Cremophore EL, PEG400 e água destilada (10:10:80). A substância de teste foi administrada oralmente (PO) duas vezes ao dia durante 7 dias consecutivos. O volume de dosagem usado foi de 10 ml/kg PO.

[0019] Para testar o Composto A foram usados grupos de 10 ratos Wistar macho (BioLasco Taiwan) com pesos de 200 ± 10 g.

[0020] Os animais foram mantidos em jejum durante 24 horas antes da colite distal ser induzida por instilação intra-colónica de DNBS (ácido 2,4-dinitrobenzeno sulfónico, 30 mg em 0,5 ml de etanol a 30% / NaCl a 0,9%) com um cateter de 10 cm de comprimento, seguido de injeção cuidadosa de ar (2 ml) através do cateter para garantir que a solução permanecia no cólon. A substância de teste foi administrada

oralmente duas vezes ao dia durante 7 dias consecutivos. A primeira dose foi iniciada 1 dia antes da instilação de DNBS. Foi administrada sulfassalazina como padrão positivo a 300 mg/kg, 24 horas e 2 horas antes da instilação de DNBS e depois uma vez por dia durante 5 dias consecutivos. Um grupo de controlo normal foi tratado sem a provocação com DNBS. Os animais foram sacrificados 12 horas (posologia *bid*) ou 24 horas (grupo tratado com sulfassalazina) após a última dose diária e o cólon foi removido e pesado.

[0021] Durante a experiência, a consistência das fezes e o sangue oculto nas fezes foram monitorizados diariamente. Além disso, quando a cavidade abdominal foi aberta antes da remoção do cólon, foram observadas as aderências existentes entre o cólon e outros órgãos. Foi também registada a presença de ulceração no cólon após remoção e pesagem de cada cólon (classificação das lesões macroscópicas). Então, cada amostra de cólon foi dividida longitudinalmente em dois segmentos e um dos segmento foi fixado em nitrogénio líquido.

[0022] A razão do peso cólon/corpo foi calculada de acordo com a fórmula:

(A) Razão do peso cólon/corpo (peso do cólon/100 g peso corporal) para cada rato nos respectivos grupos de tratamento (branco em veículo, veículo + DNBS, substância de teste + DNBS e agente de referência positivo + DNBS)

$$\frac{\text{Peso (g) do cólon dissecado} \times 100}{\text{Peso corporal (g) no 8^\circ \text{ dia}}$$

(B) O aumento líquido do peso do cólon/100 g peso corporal.

Para "veículo + DNBS": [(veículo + DNBS) - (branco em veículo)] valor médio da razão do peso cólon/corpo

Para "substância de teste + DNBS": [(substância de teste + DNBS) - (branco em veículo)] valor médio da razão do peso cólon/corpo

(C) A redução da percentagem do peso do cólon/100 g peso corporal

$$\frac{[(\text{Veículo} + \text{DNBS}) - (\text{Subst. teste} + \text{DNBS})] \text{ Aum. líquido}}{\text{peso cólon/100g peso corporal} \times 100\%}$$

(Veículo + DNBS) Aum. líquido peso cólon/100g peso corporal

[0023] Uma redução de 30 por cento ou mais ($\geq 30\%$) na razão do peso cólon/corpo em relação ao grupo tratado com veículo foi considerada como actividade anti-inflamatória significativa. O composto A a 0,3, 1 e 3 mg/kg causou uma inibição significativa (inibição $\geq 30\%$) da colite distal induzida por DNBS comparativamente ao grupo que recebeu o veículo.

[0024] A sulfassalazina, o padrão positivo, revelou uma inibição significativa da colite distal induzida por DNBS (52%) após uma posologia diária de 300 mg/kg PO durante 7 dias consecutivos.

[0025] Os resultados são resumidos na tabela abaixo.

Tratamento	Via	Dose	% de inibição em relação ao veículo	N.º de ratos
Veículo	PO	10 ml/kg, <i>bid x 7</i>	0	10
Sulfassalazina	PO	300 mg/kg <i>bid x 7</i>	(52)*	10
Composto A	PO	0,3 mg/kg, <i>bid x 7</i>	(33)*	10
	PO	1 mg/kg, <i>bid x 7</i>	(54)*	10
	PO	3 mg/kg, <i>bid x 7</i>	(61)*	10

[0026] Os resultados foram avaliados de dois modos:

(1) De acordo com critérios definidos internamente, uma inibição de 30 por cento ou mais ($\geq 30\%$) da colite distal induzida por DNBS comparativamente ao grupo que recebeu o veículo (entre parênteses).

(2) * $P < 0,05$ vs. controlo com veículo; ANOVA seguida de teste de Dunnett.

[0027] Conclui-se que o Composto A em doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg PO causou uma inibição significativa da colite distal induzida por DNBS em ratos.

[0028] Para além disso, o Composto A foi associado a melhoria da consistência das fezes, do sangue oculto nas fezes e das lesões macroscópicas (aderências e úlceras nalguns casos) no cólon.

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de 2,2-Bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, ou um seu sal de adição farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento, prevenção ou palição de uma doença inflamatória intestinal.

RESUMO

DERIVADOS DE CARBONILAMINO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A presente invenção refere-se à utilização de um grupo particular de derivados de carbonilamino para o tratamento ou palição de uma doença ou condição clínica relacionada com determinados distúrbios inflamatórios.