



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1646391 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/5365 (2006.01) **A61P 25/02**
(2006.01)

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

(22) Data de pedido: 2004.07.08	(73) Titular(es): AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. VIALE AMELIA, 70 I-00181 ROMA	IT
(30) Prioridade(s): 2003.07.18 IT MI20031		
(43) Data de publicação do pedido: 2006.04.19	(72) Inventor(es): ALESSANDRA ALISI ANGELO GUGLIELMOTTI LORENZO POLENZANI NICOLA CAZZOLLA	IT IT IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2006.11.15 001/2007	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA	PT

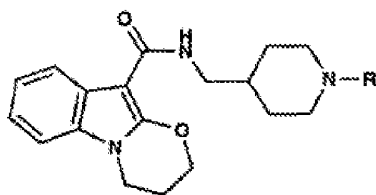
(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS 2H-[1,3]-OXAZINO[3,2-A] INDOLO PARA O TRATAMENTO DE DOR NEUROPÁTICA**

(57) Resumo:

RESUMO

UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS 2H-[1,3]-OXAZINO[3,2-A] INDOLO PARA O TRATAMENTO DE DOR NEUROPÁTICA

Utilização de um composto de fórmula (I), em que R é H, uma cadeia alquilo linear ou ramificada possuindo desde 1 até 12 átomos de carbono ou um grupo arilalquilo, e dos respectivos sais de adição ácidos com ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis, para preparar uma composição farmacêutica activa no tratamento de dor neuropática.



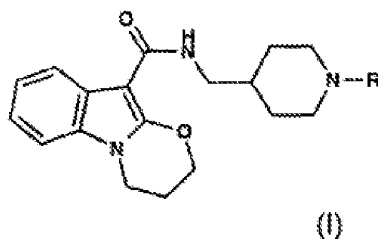
(I)

DESCRIBÇÃO

**UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS 2H-[1,3]-OXAZINO[3,2-A] INDOLO
PARA O TRATAMENTO DE DOR NEUROPÁTICA**

A presente invenção refere-se à utilização de um composto indolo de acordo com a Reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica destinada ao tratamento de dor neuropática.

A candidatura de patente europeia EP-A-0 630 376 refere-se a um grande número de compostos de fórmula (I):



incluindo aqueles em que:

R é H, uma cadeia alquilo linear ou ramificada possuindo desde 1 até 12 átomos de carbono ou um radical arilalquilo.

De acordo com o documento acima mencionado, o composto de fórmula (I) é activo no tratamento ou na profilaxia de perturbações gastrointestinais, cardíacas e do sistema nervoso central.

Daqui em diante, os compostos de fórmula (I) em que R tem os significados acima mencionados ou um grupo ciclo-hexilo serão, por brevidade, referidos como "Composto (I)".

Foi agora surpreendentemente descoberto que o Composto (I) é particularmente activo em dor neuropática.

Sabe-se que, em média, cerca de 10-20% da população adulta sofre de dor crónica. A dor crónica está geralmente associada a estados clínicos caracterizados por lesões crónicas e/ou degenerativas.

Exemplos típicos de estados patológicos caracterizados por dor crónica são artrite reumatóide, osteoartrite, fibromialgia e neuropatia [Ashburn M. A., Staats P. S., "Management of chronic pain" *Lancet* 1999; 353: 1865-69].

A dor crónica, em particular a dor neuropática, é frequentemente debilitante e é uma causa da perda de capacidade de trabalho e de fraca qualidade de vida. Consequentemente, também resulta em perdas económicas e sociais.

Os fármacos analgésicos presentemente utilizados no tratamento de dor neuropática incluem anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs), antidepressivos, analgésicos opióides e anticonvulsivos [Woolf C. J., Mannion R.J. "Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management" *Lancet* 1999; 353: 1959-1964].

No entanto, é notoriamente difícil tratar dor crónica e, em particular, dor neuropática, com os fármacos presentemente disponíveis. Em consequência, o desenvolvimento de novos analgésicos tem sido sempre um dos grandes alvos da indústria farmacêutica. Além disso, apesar dos muitos esforços de investigação devotados à identificação de um composto analgésico adequado, há um número significativo de pacientes para os quais ainda não há nenhum tratamento satisfatório do estado doloroso [Scholz J., Woolf C.J. "Can we conquer pain?" *Nat. Neusci.* 2002; 5: 1062-76].

Houghton *et al.* revelam, em *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 1437-1444, que antagonistas dos receptores 5-HT₄ suprimem a resposta nociceptora à distensão colorrectal em ratos. SB-207266 A exerce um efeito sobre a sensibilidade rectal.

Descrição breve das figuras:

Figura 1: mostra o efeito do sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R = n-butilo sobre alodinia induzida por ligação do nervo ciático no rato.

Figura 2: mostra o efeito do sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R = n-butilo sobre hiperalgesia mecânica em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina.

Um objectivo da presente invenção consiste em utilizar um composto de fórmula (I) em que R é H, uma cadeia alquilo linear ou ramificada possuindo desde 1 até 12 átomos de carbono ou um grupo arilalquilo, e os respectivos sais de adição ácidos com ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis, para preparar uma composição farmacêutica activa no tratamento de dor neuropática.

Preferivelmente, no grupo arilalquilo, a fracção alquilo tem desde 1 até 4 átomos de carbono e a fracção arilo é um anel fenilo ou naftilo.

Exemplos típicos de ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis são: oxálico, maleico, metanossulfónico, para-toluenossulfónico, succínico, cítrico, tartárico, láctico, clorídrico, fosfórico e sulfúrico.

Exemplos típicos de estados patológicos caracterizados por dor neuropática são diabetes, cancro, deficiência imunológica, traumatismos, isquemia, esclerose múltipla, neuralgia ciática, neuralgia do trigêmeo e síndromas pós-herpéticas.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas como formas galénicas adequadas contendo uma dose eficaz de pelo menos um Composto (I), ou de um respectivo sal de adição ácido com um ácido orgânico ou inorgânico farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um ingrediente inerte farmacêuticamente aceitável.

Exemplos de formas galénicas adequadas são pastilhas, cápsulas, pastilhas revestidas, grânulos, soluções e xaropes para administração oral; emplastos medicamentosos, soluções, pastas, cremes e unguentos para administração transdérmica; supositórios para administração rectal, e soluções esterilizadas para administração pelas vias de injeção ou aerossol.

Outras formas galénicas adequadas são as formas galénicas de libertação prolongada e as formas galénicas à base de lipossomas para administração oral ou por injeção.

As formas galénicas também podem compreender outros ingredientes convencionais, tais como: conservantes, estabilizadores, surfactantes, tampões, sais para regular a pressão osmótica, emulsionantes, adoçantes, corantes e aromatizantes.

Se for requerido por terapias particulares, a composição farmacêutica da presente invenção pode compreender outros

ingredientes farmacologicamente activos cuja administração concomitante é útil.

A quantidade de Composto (I), ou de um respectivo sal de adição ácido com um ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável, na composição farmacêutica da presente invenção pode variar numa gama ampla, dependendo de factores conhecidos tais como, por exemplo, o tipo de patologia ao qual está associada a doença neuropática a ser tratada, a gravidade da doença, o peso corporal do paciente, a forma galénica, a via de administração escolhida, o número de administrações por dia e a eficácia do composto escolhido de fórmula (I). Contudo, o experimentado na área pode determinar a quantidade óptima de um modo simples e rotineiro.

Tipicamente, a quantidade de Composto (I), ou de um respectivo sal de adição ácido com um ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável, na composição farmacêutica da presente invenção será aquela que irá assegurar um nível de administração desde 0,001 até 100 mg/kg/dia de Composto (I) como base. Preferivelmente, o nível de administração irá desde 0,05 até 50 mg/kg/dia e, ainda mais preferivelmente, desde 0,1 até 10 mg/kg/dia.

As formas galénicas da composição farmacêutica da presente invenção podem ser preparadas por técnicas bem conhecidas do químico farmacêutico, que incluem mistura, granulação, compressão, dissolução, esterilização e afins.

A actividade analgésica do Composto (I) foi demonstrada por intermédio de dois modelos experimentais no rato: alodinia induzida por ligação do nervo ciático e hiperalgesia

mecânica em neuropatia diabética induzida por estreptozotocina.

Como é conhecido do experimentado na área, os modelos experimentais acima mencionados podem ser considerados previsões da actividade no homem.

O modelo experimental de ligação do nervo ciático no rato é uma neuropatia que reproduz uma série de respostas semelhantes às observadas no homem em muitos estados traumáticos e patológicos associados a dor neuropática. De facto, a ligação do nervo ciático consegue induzir uma síndrome associada à activação de circuitos específicos responsáveis pelo controlo da percepção de dor e caracteriza-se pelo aparecimento de alodinia, hiperalgesia e dor espontânea. Como é bem conhecido, este modelo é um instrumento eficaz para o estudo de fármacos destinados a serem utilizados no tratamento de dor neuropática no homem e, em particular, no controlo de estados tais como alodinia e hiperalgesia.

Por sua vez, a neuropatia diabética induzida por estreptozotocina no rato é uma síndrome dependente da insulina, caracterizada por um decréscimo concomitante da velocidade de condução dos nervos motores e sensoriais e pelo aparecimento de uma série de anomalias na percepção da dor. Como é bem conhecido, este modelo é um instrumento útil para o estudo de fármacos destinados a serem utilizados no tratamento de dor neuropática no homem. Em particular, o modelo é um exemplo válido de um grande grupo de tipos de dor neuropática, caracterizados por fenómenos tais como hiperalgesia e alodinia, devido a lesões primárias ou disfunções do sistema nervoso.

Exemplos típicos de patologias humanas caracterizadas pelas disfunções descritas nos dois modelos experimentais citados acima e caracterizadas pela presença de dor neuropática são diabetes, cancro, deficiência imunológica, traumatismo, isquemia, esclerose múltipla, neuralgia ciática, neuralgia do trigêmeo e síndromas pós-herpéticas.

TESTES

1. Alodinia induzida por ligação do nervo ciático no rato

Utilizaram-se ratos machos CD pesando 200-250 g à chegada. A alodinia foi induzida por ligação, sob anestesia, do nervo ciático da pata traseira esquerda [Seltzer Z., Dubner R., Shir Y. "A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury" *Pain* 1990; 43: 205-218; Bennett G. J., Xie Y. K. "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man" *Pain* 1998; 33: 87-107]. Passadas pelo menos duas semanas após a ligação do nervo ciático, seleccionaram-se ratos que exibiram uma redução de pelo menos 50% do limite da resposta registado antes da operação. Mediu-se o limite da dor por intermédio de um instrumento von Frey que, ao ser aplicado um aumento gradual da pressão na zona plantar da pata traseira esquerda do rato, permite registar a resposta nocifensiva, expressa em gramas, correspondente ao momento em que o animal retira a sua pata.

Aos 30 minutos, 1, 2 e 4 horas após o tratamento, comparou-se o limite de dor medido em animais de controlo com o medido em animais tratados com o composto testado.

Os animais de controlo foram tratados com o mesmo veículo (água) utilizado para a administração do composto testado (sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R é n-butilo, preparado como revelado no Exemplo 3, Método 2, de EP-A-0 630 376).

Os resultados estão apresentados na Figura 1.

Obtiveram-se resultados semelhantes com o sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R é ciclo-hexilo, preparado de acordo com o Exemplo 23 de EP-A-0 630 376.

2. Hiperalgisia mecânica em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina

Utilizaram-se ratos machos CD pesando 240-300 g à chegada. A síndrome diabética foi induzida por uma única injeção intraperitoneal (i.p.) de 80 mg/kg de estreptozotocina dissolvidos em solução fisiológica esterilizada [Courteix C., Eschalier A., Lavarenne J. "Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain" *Pain*, 1993; 53: 81-88; Bannon A. W., Decker M. W., Kim D. J., Campbell J. E., "Arneric S P. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, its efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain" *Brain Res.* 1998; 801: 158-63].

Passadas pelo menos três semanas após a injeção de estreptozotocina, seleccionaram-se ratos com um nível de glicemia ≥ 300 mg/dl e um limite de resposta ≤ 120 g a um estímulo nociceptivo mecânico. Mediram-se os níveis de glicemia por intermédio de um reflectómetro que utiliza tiras reactivas impregnadas com glucose oxidase. Mediu-se o limite de dor utilizando um analgesímetro. O instrumento, ao ser aplicado um aumento gradual da pressão na zona

dorsal da pata traseira esquerda do rato, permite registar a resposta nocifensiva, expressa em gramas, correspondente ao momento em que o animal retira a sua pata.

Aos 30 minutos, 1, 2 e 4 horas após o tratamento, comparou-se o limite de dor medido em animais de controlo com o medido em animais tratados com o composto testado.

Os animais de controlo foram tratados com o mesmo veículo (água) utilizado para a administração do composto testado (sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R é n-butilo, preparado como revelado no Exemplo 3, Método 2, de EP-A-0 630 376).

Os resultados estão apresentados na Figura 2.

Obtiveram-se resultados semelhantes com o sal cloridrato do composto de fórmula (I) em que R é ciclo-hexilo, preparado de acordo com o Exemplo 23 de EP-A-0 630 376.

Exemplos

Exemplo 1

Uma pastilha compreendendo, como princípio activo, o Composto (I) da presente invenção tem a composição seguinte:

Princípio activo	50 mg
Mono-hidrato de lactose	161 mg
Di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico	161 mg
Celulose microcristalina	95 mg
Amido de milho	30 mg
Carboximetilamido de sódio	24 mg
Povidona	11 mg
Estearato de magnésio	3 mg

Exemplo 2

Uma ampola compreendendo, como princípio activo, o Composto (I) da presente invenção tem a composição seguinte:

Princípio activo	25 mg
Sorbitol	<i>q.s.</i> para solução iso-osmótica
Água	<i>q.s.</i> para 100 ml

Exemplo 3

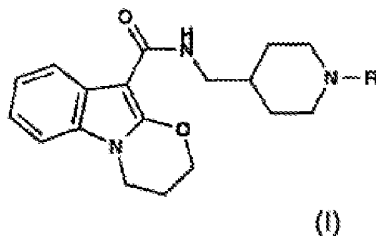
Uma composição farmacêutica em grânulos compreendendo, como princípio activo, um Composto (I) da presente invenção tem a composição seguinte:

Princípio activo	50 mg
Maltitol	1300 mg
Manitol	2700 mg
Sacarose	1000 mg
Ácido cítrico	20 mg
Aspartame	20 mg
Aromatizantes	200 mg

Lisboa, 19 de Dezembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de fórmula (I):



em que:

R é H, uma cadeia alquilo linear ou ramificada possuindo desde 1 até 12 átomos de carbono, um ciclo-hexilo ou um grupo arilalquilo,

e dos respectivos sais de adição ácidos com ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis, para preparar uma composição farmacêutica destinada ao tratamento de dor neuropática.

2. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por R ser um grupo arilalquilo em que a fracção alquilo tem desde 1 até 4 átomos de carbono.

3. Utilização de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizada por R ser um grupo arilalquilo em que a fracção arilo é um anel fenilo ou naftilo.

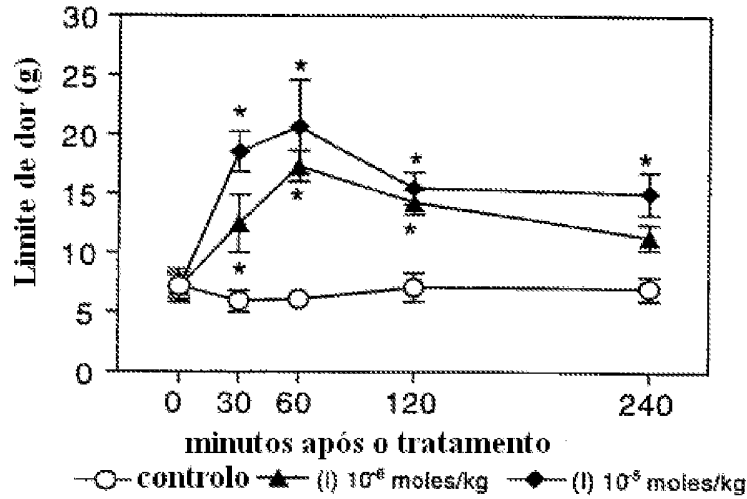
4. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por R ser um grupo n-butilo.

5. Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por R ser um grupo ciclo-hexilo.

Lisboa, 19 de Dezembro de 2006

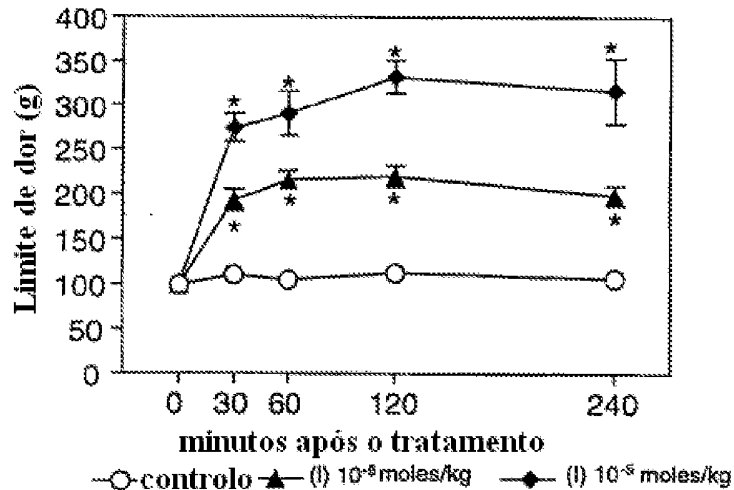
TABELA 1

Figura 1 Efeito na ligação do nervo ciático



8 ratos/grupo; média \pm MEP; * $p < 0,05$ versus controle; ANOVA seguida de teste de Dunnett
 Limite de dor de animais normais com igual peso/idade = $42,2 \pm 2,88$ g

Figura 2 Efeito em neuropatia diabética



8 ratos/grupo; média \pm MEP; * $p < 0,05$ versus controle; ANOVA seguida de teste de Dunnett
 Limite de dor de animais normais com igual peso/idade = $245,0 \pm 3,16$ g