



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 564**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08787357 .6**  
96 Fecha de presentación : **21.08.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2192896**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2010**

54 Título: **Derivados de carbonilamino útiles para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.**

30 Prioridad: **24.08.2007 DK 2007 01211**  
**24.08.2007 US 957811 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2011**

73 Titular/es: **NEUROSEARCH A/S**  
**93 Pederstrupvej**  
**2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es: **Madsen, Lars, Siim y**  
**Christoffersen, Palle**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 564 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de carbonilamino útiles para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal

**5 CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere al uso de un derivado de carbonilamino particular para el tratamiento o alivio de una enfermedad inflamatoria intestinal.

**10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA**

Las enfermedades inflamatorias se caracterizan por sus efectos sistémicos. La inflamación es la respuesta del cuerpo a una lesión, infección o moléculas que el sistema inmunitario percibe como extrañas. Clínicamente, la inflamación se caracteriza por dolor, enrojecimiento, calor, hinchamiento y función alterada del tejido afectado. Aunque la capacidad para producir una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia, también es necesaria para la salud la capacidad para controlar la inflamación.

Los ejemplos de trastornos de inflamación sistémica crónica incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reumatoide (AR) y esclerosis múltiple (EM).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tracto gastrointestinal con síntomas de dolor abdominal, vómitos, diarrea, hematoquecia y pérdida de peso. La EII se presenta en dos formas principales, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta exclusivamente al colon y recto, mientras que la EC puede afectar al tracto gastrointestinal entero. Histológicamente la CU se caracteriza por la inflamación extendida de la mucosa a diferencia de la EC, en la que las lesiones puntuales profundas afectan a todas las capas de la pared intestinal. La etapa inicial de la EII actualmente se trata médicamente mediante esteroides, tales como budesonida o aminosalicilatos tales como sulfasalazina, o mediante inmunosupresores generales, tales como azatioprina, mientras que los casos graves en etapas posteriores requieren cirugía, a menudo en forma de colostomía. Recientemente, también se han usado en clínica anticuerpos contra el TNF- $\alpha$  con algunos éxitos.

El documento WO 00/50026 describe antagonistas del canal Gardos (es decir, canales de K activados por  $\text{Ca}^{2+}$ ), que inhiben el canal Gardos de eritrocitos, reducen la deshidratación de eritrocitos falciformes y/o retrasan la aparición de falciformación o deformación de eritrocitos. Sin embargo, no se describe el efecto de dichos compuestos con respecto a las afecciones inflamatorias.

El documento WO 01/27070 describe el uso de derivados de carbonilamino para tratar trastornos del SNC relacionados con antagonistas y/o agonistas del receptor metabotrópico de glutamato. Sin embargo, no se describe el efecto de dichos compuestos con respecto a las afecciones inflamatorias.

El documento WO 03/004010 describe un grupo particular de derivados de carbonilamino para el tratamiento o alivio de enfermedades o afecciones relacionadas con la regulación inmunitaria. Sin embargo, no se describe el efecto de dichos compuestos con respecto a las afecciones inflamatorias.

El documento WO 03/059873 describe algunos derivados de carbonilamino útiles como moduladores de canales de potasio. Sin embargo no se describe el efecto de dichos compuestos con respecto a las afecciones inflamatorias.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de un derivado de carbonilamino particular para el tratamiento o alivio de una enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

El derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención es la 2,2-bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptable, compuesto que se ha encontrado que es particularmente útil para combatir la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Sales farmacéuticamente aceptables

El derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención se puede proporcionar en cualquier forma adecuada para la administración pretendida. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables, o formas de profármacos o profármacos del derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención.

65

Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico no tóxico tales como el acetato derivado del ácido acético, el aconato derivado de ácido aconítico, el ascorbato derivado de ácido ascórbico, el bencenosulfonato derivado de ácido bencenosulfónico, el benzoato derivado de ácido benzoico, el cinamato derivado de ácido cinámico, el citrato derivado de ácido cítrico, el embonato derivado de ácido embónico, el enantato derivado de ácido enántico, el formiato derivado de ácido fórmico, el fumarato derivado de ácido fumárico, el glutamato derivado de ácido glutámico, el glicolato derivado de ácido glicólico, el hidrocloreto derivado de ácido clorhídrico, el bromhidrato derivado de ácido bromhídrico, el lactato derivado de ácido láctico, el maleato derivado de ácido maleico, el malonato derivado de ácido malónico, el mandelato derivado de ácido mandélico, el metanosulfonato derivado de ácido metanosulfónico, el naftaleno-2-sulfonato derivado de ácido naftaleno-2-sulfónico, el nitrato derivado de ácido nítrico, el perclorato derivado de ácido perclórico, el fosfato derivado de ácido fosfórico, el ftalato derivado de ácido ftálico, el salicilato derivado de ácido salicílico, el sorbato derivado de ácido sórbico, el estearato derivado de ácido esteárico, el succinato derivado de ácido succínico, el sulfato derivado de ácido sulfúrico, el tartrato derivado de ácido tartárico, el p-toluenosulfonato derivado de ácido p-toluenosulfónico, y similares. Dichas sales se pueden formar por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Otros ácidos tales como el ácido oxálico, que no pueden considerarse farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener un derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Las sales de metales de un derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención incluyen sales de metales alcalinos, tales como la sal de sodio, de un derivado de carbonilamino que contiene un grupo carboxi para usar de acuerdo con la invención.

## Métodos de preparación

El derivado de carbonilamino para usar de acuerdo con la invención se puede preparar por métodos convencionales de síntesis química, p. ej., los descritos en el documento WO 03/059873.

## Ejemplos

La invención se ilustra además con referencia a los siguientes ejemplos, que no se pretende que limiten de ninguna forma el alcance de la invención como se reivindica.

### Ejemplo 1

#### Inhibición de la colitis distal inducida por el ácido 2,4-dinitrobencenosulfónico (DNBS) en ratas

El compuesto A, es decir la 2,2-bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, publicado como el compuesto 19 del documento WO 03/059873, y obtenido esencialmente como se describe en el documento WO 03/059873, se evaluó para la posible inhibición de la colitis distal inducida por el ácido 2,4-dinitrobencenosulfónico (DNBS) en ratas, que es un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal.

El compuesto de ensayo era soluble en una mezcla de Cremophor EL, PEG400 y agua destilada (10:10:80). La sustancia de ensayo se administró por vía oral (v.o.) dos veces al día durante 7 días consecutivos. El volumen de dosificación usado era 10 ml/kg para la vía oral.

Para ensayar el Compuesto A, se usaron grupos de 10 ratas macho descendientes de Wistar (BioLasco Taiwan) que pesaban  $200 \pm 10$  g.

Los animales se dejaron en ayunas durante 24 horas antes de inducir la colitis distal por instilación intracolónica de DNBS (ácido 2,4-dinitrobencenosulfónico), 30 mg en 0,5 ml de etanol al 30%/NaCl al 0,9%) con un catéter de 10 cm de longitud, seguido de la inyección suave de aire (2 ml) a través del catéter para asegurar que la disolución permanecía en el colon. Se administró la sustancia de ensayo por vía oral dos veces al día durante 7 días consecutivos. La primera dosis se inició el día 1 antes de la instilación de DNBS. El patrón positivo, sulfasalazina 300 mg/kg, se administró 24 horas y 2 horas antes de la instilación del DNBS y después una vez al día durante 5 días consecutivos en lo sucesivo. Un grupo de control normal se trató sin estimulación con DNBS. Los animales se sacrificaron 12 h (grupo de dos dosis diarias) o 24 horas (grupos tratado con sulfasalazina) después de la dosificación diaria final y se sacó y pesó el colon.

Durante el experimento, se siguió diariamente la sangre oculta fecal y consistencia de la materia fecal. Además, cuando se abrió la cavidad abdominal antes de sacar el colon, se registraron las adherencias entre el colon y otros órganos. También se registró la presencia de ulceración colónica después de sacar y pesar cada colon (una puntuación de daños macroscópicos). Después cada muestra de colon se dividió longitudinalmente en dos segmentos, y un segmento se fijó en nitrógeno líquido.

La relación de peso de colon a cuerpo se calculó de acuerdo con la fórmula:

- 5 (A) Relación de peso de colon a cuerpo (peso del colon/100 g de peso corporal) para cada rata en los respectivos grupos de tratamiento (blanco vehículo, vehículo + DNBS, sustancia de ensayo + DNBS y agente de referencia positivo + DNBS)

$$\frac{\text{Peso (g) del colon diseccionado} \times 100}{\text{Peso corporal (g) el 8º día}}$$

- (B) El aumento neto de peso del colon/100 g de peso corporal

- 10 Para "vehículo + DNBS": [(vehículo + DNBS) - (blanco vehículo)] valor medio de la relación de peso de colon a cuerpo

Para "sustancia de ensayo + DNBS": [(sustancia de ensayo + DNBS) - (blanco vehículo)] valor medio de la relación de peso de colon a cuerpo

15

- (C) La disminución en porcentaje del peso del colon/100 g de peso corporal

$$\frac{[(\text{Vehículo} + \text{DNBS}) - (\text{sustancia de ensayo} + \text{DNBS})] \text{ Aumento neto de peso del colon/100 g de p. corporal} \times 100\%}{(\text{Vehículo} + \text{DNBS}) \text{ Aumento neto de peso del colon} \times 100 \text{ g de peso corporal}}$$

- 20 Una reducción de 30 por ciento o más ( $\geq 30\%$ ) en la relación de peso de colon a cuerpo con respecto al grupo tratado con vehículo, se consideró una actividad antiinflamatoria significativa. El Compuesto A con 0,3, 1 y 3 mg/kg produjo una inhibición significativa ( $\geq 30\%$  de inhibición) de la colitis distal inducida por DNBS con respecto al grupo de vehículo.

- 25 La sulfasalazina, el patrón positivo mostró una inhibición significativa de la colitis distal inducida por DNBS (52%) después de la dosificación diaria de 300 mg/kg por vía oral durante 7 días consecutivos.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tratamiento	Vía	Dosis	% de inhibición respecto al vehículo	Nº de ratas
Vehículo	oral	10 ml/kg, 2 veces al día x 7	0	10
Sulfasalazina	oral	300 mg/kg x 7	(52)*	10
Compuesto A	oral	0,3 mg/kg, 2 veces al día x 7	(33)*	10
	oral	1 mg/kg, 2 veces al día x 7	(54)*	10
	oral	3 mg/kg, 2 veces al día x 7	(61)*	10

- 30 Los resultados se evaluaron de dos formas:

- (1) De acuerdo con los criterios establecidos en el laboratorio, una inhibición de 30 por ciento o más ( $\geq 30\%$ ) de la colitis distal inducida por DNBS con respecto al grupo de vehículo (entre paréntesis).  
 (2) \*P<0,05 frente al control de vehículo; ANOVA seguido de ensayo de Dunnett.

- 35 Se concluye que el Compuesto A con dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg por vía oral produjo una inhibición significativa de la colitis distal inducida por DNBS en ratas.

- 40 Además, el Compuesto A se asoció con una mejor consistencia de la materia fecal, sangre oculta fecal y daño macroscópico (adherencia y úlceras en algunos casos) en el colon.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la 2,2-bis-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiramida, o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad inflamatoria intestinal.
- 5