

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 056**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2007 E 07713815 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1982708**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedades inflamatorias intestinales que comprende como ingrediente activo un derivado de 2-amino-1,3-propanodiol, y método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales**

30 Prioridad:

06.02.2006 JP 2006027883

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.12.2014

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, KANDASURUGADAI 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**KOJIMA, RYOTARO;
NAKAMARU, KOICHI y
YASUE, TOKUTAROU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 056 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).

DESCRIPCION

Agente terapéutico para enfermedades inflamatorias intestinales que comprende como ingrediente activo un derivado de 2-amino-1,3-propanodiol, y método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para enfermedades inflamatorias intestinales que contiene, como ingrediente activo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, un agonista del receptor esfingosina-1-fosfato, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades inflamatorias intestinales, representadas por la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, son enfermedades intratables que a menudo se desarrollan a edades relativamente tempranas y causan dolor abdominal, fiebre, diarrea, hematoquecia y otros síntomas. La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria granulomatosa de causa desconocida que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano de una manera discontinua. La enfermedad progresa de úlcera a fibrosis y estenosis, implicando todas las capas de la pared del intestino desde la mucosa hasta la serosa. Esto se asocia con síntomas sistémicos tales como dolor abdominal, diarrea crónica, fiebre y malnutrición. Por otro lado, la colitis ulcerosa está caracterizada por inflamación difusa no específica a lo largo del intestino por causa desconocida. La enfermedad principalmente afecta a la mucosa y a menudo forma erosiones y úlceras. Está también asociada con varios síntomas sistémicos, incluyendo diarrea sanguinolenta. Las enfermedades inflamatorias intestinales también se refieren a otros trastornos del intestino delgado y grueso, incluyendo la enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante y reservoritis. Aunque se cree que la etiología de las enfermedades inflamatorias intestinales implica una función inmune anormal, la causa exacta de las enfermedades aún sigue siendo desconocida (Documentos 1 y 2 No Patente).

- 25 Medicamentos para enfermedades inflamatorias intestinales incluyen inmunosupresores, esteroides, salazosulfapiridina y mesalazina. Mientras los inmunosupresores, en particular antimetabolitos tales como azatiopurina y 6-mercaptopurina, se consideran eficaces contra la enfermedad de Crohn, los fármacos muestran baja eficacia en una fase temprana de la administración y a menudo causan alergias, pancreatitis, leucopenia y otros efectos secundarios. Altas dosis de ciclosporina son eficaces contra enfermedades inflamatorias y fistulares, pero el fármaco no se puede usar durante un tiempo prolongado debido a su toxicidad. Infliximab, un anticuerpo monoclonal que inhibe un factor de necrosis tumoral, se administra por infusión vía intravenosa para tratar una enfermedad de Crohn moderada o severa (especialmente si va acompañada de fístula) resistente a otros tratamientos. Sin embargo, los efectos a largo plazo y secundarios del tratamiento son desconocidos. Otros inmunosupresores potenciales incluyen bloqueantes de interleuquina-1, anticuerpos anti-interleuquina-12, anticuerpos anti-CD4, inhibidores de moléculas de adhesión, y anticuerpos monoclonales contra citoquinas y factor de necrosis tumoral de regulación negativa. Cada uno de los planteamientos terapéuticos actuales para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales tiene sus propias desventajas. Por tanto, hay necesidad de medicamentos más eficaces y seguros (Documentos 3,4 y 5 No Patente).

- 40 Se sabe que los derivados de 2-amino-2-1,3-propanodiol descritos en la presente solicitud, son inmunosupresores eficaces usados para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado (Documentos de Patente n° 1 y 2). Si bien los derivados de 2-amino-2-1,3-propanodiol se conocen por actuar como agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato, la utilidad del 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales no se ha descrito nunca.

[Documento 1 No Patente] Informe del año 1997 realizado por el Comité de Investigación de Trastornos Inflamatorios Intestinales Intratables: Ministerio de Salud y Bienestar de Japón.

[Documento 2 No Patente] New Engl J Med, 2002, 347: 417-429

- 45 [Documento 3 No Patente] Am J Gastroenterol, 2001, 96: 1977-1997

[Documento 4 No Patente] Nucl Med Commun, 2005, 26: 649-655

[Documento 5 No Patente] Saishin Igaku 2004, 59: 1070-1075

[Documento 1 Patente] Documento WO2003/029184

[Documento 2 Patente] Documento WO2003/029205

50

Descripción de la invención

Problemas que soluciona la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, que contiene, como un ingrediente activo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores descubrieron que el 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante y reservoritis) y por tanto, elaboraron la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- 1) El compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal.
- 2) El compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según 1), donde el compuesto es hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.
- 3) El compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según 1) o 2), donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante o reservoritis.
- 4) El compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según 1) ó 2), donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 5) Uso del 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria intestinal.
- 6) El uso según 5), donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante o reservoritis.
- 7) El uso según 5) o 6), donde el compuesto es hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.
- 8) El uso según 5) o 7), donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Ventajas de la invención

Según la presente invención, se ha proporcionado un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias intestinales que contiene, como ingrediente activo, el compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. El compuesto actúa como un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato. También se proporciona un uso para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante o reservoritis.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol de la presente invención o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, es un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato.

Ejemplos de sales del compuesto de la presente invención farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como hidrocloreuros, hidrobromuros, acetatos, trifluoroacetatos, metanosulfonatos, citratos y tartratos.

El compuesto de la presente invención se describe en, por ejemplo, el documento WO03/029184 y en el documento WO03/029205 y se puede producir por técnicas descritas en estas publicaciones.

El compuesto así obtenido de la presente invención o sales e hidratos del mismo farmacéuticamente aceptables es útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. El agente terapéutico de la presente invención se administra sistémica o tópicamente y oral o parenteralmente. El compuesto se puede formular como preparaciones orales o parenterales dependiendo de sus propiedades. Específicamente, el ingrediente activo puede mezclarse con vehículos, excipientes, aglutinantes, diluyentes u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y formularse como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, suspensiones, soluciones y otras formas de dosificación. Aunque el compuesto se puede administrar en diferentes dosis dependiendo de su uso, el

peso, la edad y las condiciones de los pacientes, típicamente se administra en una dosis única de 0,01 a 100 mg/paciente, preferiblemente en una dosis única de 0,1 a 5 mg/paciente, de una a tres veces al día.

Estas preparaciones se pueden usar en combinación con al menos un fármaco usado para tratar enfermedades inflamatorias intestinales. Ejemplos de tales medicamentos incluyen sulfasalazinas, esteroides e inmunosupresores.

- 5 Ejemplos de sulfasalazinas incluyen mesalazina, olsalazina, sulfasalazina y balsalazida. Ejemplos de esteroides incluyen hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida y fosfato de betametasona. Ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, anticuerpo anti-TNF- α y anticuerpo anti- α 4 integrina.

Ejemplos

- 10 La presente invención se describirá ahora con referencia a ejemplos. Aunque estos ejemplos principalmente se refieren a hidrocloruro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol (que puede denominarse "KRP-203" aquí en lo sucesivo), otras sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de este compuesto están también incluidas por la presente invención y el alcance de esta invención no significa que esté limitado por estos ejemplos.

- 15 Ejemplo 1

Efectos terapéuticos sobre ratones con colitis inducida por dextrano sulfato sódico.

- 20 Se indujo colitis en ratones macho BALB/C permitiendo a los animales beber una solución acuosa al 5% de dextrano sulfato sódico (DSS) (peso medio molecular = 5000) durante siete días [Kitajima, S. et. al. , Exp Anim, Vol. 49, No.1: 9-15 (2000)]. Se administró oralmente KRP-203 disuelto en agua destilada (a 0,01, 0,03 y 0,1 mg/Kg) una vez al día durante ocho días, comenzando el día antes de la administración de solución de DSS. A un grupo se administró agua destilada como placebo.

- 25 8 días después del comienzo del período de DSS, se anestesió a los ratones con dietiléter y se sacrificaron por dislocación cervical. Se extrajo el intestino grueso de cada animal (el segmento del colon al ano). Como se sabe que la ingestión de una solución de DSS causa colitis en ratones la que causa una disminución en la longitud del intestino grueso [Okayasu, I. et. al. , Gastroenterology, Vol.98: 694-702 (1990)], la longitud del intestino grueso desde el colon al ano se midió con un calibrador. El intestino grueso se cortó y abrió longitudinalmente para exponer el lumen y se limpió el contenido con suero fisiológico. Los especímenes se analizaron y compararon para determinar la actividad de la mieloperoxidasa, un marcador de la inflamación en colitis [Grisham, MB. et. al., Methods Enzymol, Vol.186: 729-742 (1990)].

- 30 La comparación de la longitud del intestino grueso se muestra en la Tabla 1. Los resultados indican que KRP-203 redujo significativamente la disminución en la longitud del intestino grueso inducida por colitis.

Tabla 1: Reducción de la disminución en la longitud del intestino grueso por KRP-203

Grupos ensayados	Número de muestras	Longitud del intestino grueso (mm)
Grupo placebo	8	64,7 \pm 1,7 [#]
Grupo 0,01 mg/Kg KRP-203	10	67,4 \pm 1,4
Grupo 0,03 mg/Kg KRP-203	10	72,7 \pm 1,5 ^{**}
Grupo 0,1 mg/Kg KRP-203	9	71,4 \pm 1,4 [*]
Grupo normal	4	84,7 \pm 2,2

Los datos se dan en valor medio \pm error típico.

- 35 # # : p < 0,01 (Ensayo t de Student en grupo normal)

* : p < 0,05 (Ensayo de Dunnet en grupo placebo)

** : p < 0,01 (Ensayo de Dunnet en grupo placebo)

- 40 Los resultados del análisis de la actividad de la mieloperoxidasa en el intestino grueso se muestran en la tabla 2. Los resultados indican que KRP-203 redujo significativamente el incremento en la actividad de mieloperoxidasa en intestino grueso inducido por colitis.

Tabla 2: Supresión del incremento en la actividad de la mieloperoxidasa en intestino grueso por KRP-203

Grupos ensayados	Número de muestras	Actividad mieloperoxidasa (U/g proteína)
Grupo placebo	8	108,2 ± 20,7 [#]
Grupo 0,01 mg/Kg KRP-203	10	55,8 ± 16,2*
Grupo 0,03 mg/Kg KRP-203	10	36,8 ± 5,9**
Grupo 0,1 mg/Kg KRP-203	9	44,4 ± 6,4**
Grupo normal	4	5,0 ± 0,1

Los datos se dan en valor medio ± error típico.

: p < 0,01 (Ensayo t de Aspin-Welch en grupo normal)

5 * : p < 0,05 (Ensayo de Dunnet en grupo placebo)

** : p < 0,01 (Ensayo de Dunnet en grupo placebo)

10 La colitis inducida por DDS en ratones es una enfermedad usada frecuentemente como modelo de las enfermedades inflamatorias en seres humanos [Elson, CO. et. al., Gastroenterology, Vol. 109: 1344-1367 (1995); Hibi, T. et. al., J Gastroenterol, Vol. 37: 409-417 (2002)]. Por tanto, estos resultados demuestran la utilidad de KRP-203 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

Ejemplo 2

Ejemplo comparativo

15 Varios fármacos se usan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. Inmunosupresores, fármacos usados para prevenir el rechazo en un órgano trasplantado, son una de tales opciones. Como con KRP-203, dos inmunosupresores representativos, ciclosporina y tacrolimus se examinaron para determinar sus efectos.

La ciclosporina se disolvió en aceite de soja (a 10 y 30 mg/Kg) y se administró oralmente una vez al día durante 8 días, comenzando el día antes de empezar el período de DSS. A un grupo se le administró aceite de soja como placebo. El aumento en la actividad de la mieloperoxidasa en el intestino grueso se suprimió con 54% en el grupo de 10 mg/Kg y con 73% en el grupo de 30 mg/Kg como comparación con el grupo placebo.

20 El tacrolimus se suspendió en una solución acuosa al 0,5% de carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na) (a 3 mg/Kg) y se administró una vez al día durante 8 días, comenzando el día antes de empezar el período de DSS. A un grupo se le administró una solución acuosa al 0,5% de CMC-Na como placebo. El aumento en la actividad de la mieloperoxidasa en el intestino grueso se suprimió en 37% en el grupo de 3mg/Kg en comparación con el grupo placebo.

25 El efecto en colitis inducida por DDS en ratones se comparó entre ciclosporina y tacrolimus, dos inmunosupresores representativos, y KRP-203: el aumento en la actividad de la mieloperoxidasa en el intestino grueso se suprimió por la administración con 51% de KRP-203 en el grupo de 0,01 mg/Kg, con 69% en el grupo de 0,03mg/Kg y con 62% en el grupo de 0,1mg/Kg como comparación con el grupo placebo (Tabla 2). Estos resultados sugieren que menores dosis de KRP-203 tienen un efecto terapéutico equiparable o mayor que ciclosporina y tacrolimus en
30 enfermedades inflamatorias intestinales.

Ejemplo 3

Efecto de KRP-203 en ratones genosuprimidos en IL-10.

35 Se obtuvieron para el ensayo ratones (macho, con 5-6 semanas de edad) B6.129P2-IL10<sup>^{tm1Cgn}/J (genosuprimidos en IL-10). El KRP-203 se disolvió en agua destilada y se administró oralmente a una dosis de 0,1 mg/Kg una vez al día durante 4 semanas, comenzando 8 semanas después de obtener los animales. A un grupo se le administró sólo agua destilada como placebo. A continuación del período de administración, los animales se diseccionaron para extraer el intestino grueso, el cual luego se fijó en formol. Posteriormente, se prepararon porciones de tejido de intestino grueso fijado en formol y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Los segmentos proximal, medio y distal del
40 intestino grueso luego se puntuaron histológicamente según el procedimiento estándar (BergDJ, et al., Gastroenterology, 123: 1527-1542 (2002)). Las puntuaciones para los tres segmentos se sumaron juntos para determinar las puntuaciones histológicas para animales individuales. Los resultados se dan en valor medio ± error típico.</sup>

45 Como se muestra en la tabla 3, la puntuación histológica fue significativamente más baja en el grupo administrado con KRP-203 que en el grupo placebo, una demostración de que KRP-203 reduce la colitis en ratones con genosuprimidos en IL-10. Estos resultados sugieren que el ensayo del compuesto KRP-203 es eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

Tabla 3: Puntuación histológica

Grupos ensayados	Número muestras	Resultado histológico
Grupo placebo	8	4,1 ± 1,3
Grupo KRP-203	8	0,3 ± 0,2*

* ; p<0.05 frente a grupo placebo (Ensayo de Mann-Whitney)

Ejemplo 4

5 Ejemplo de Preparación : Preparación de cápsulas (en una cápsula)

Composición

Compuesto (KRP-203)	0,1 mg
D-manitol	247,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

10 Específicamente, el compuesto de la presente invención se mezcló con D-manitol. El estearato de magnesio se combinó en la mezcla para formar una mezcla en polvo. La mezcla se envasó en una cápsula para elaborar una preparación de cápsula.

Aplicabilidad industrial

15 Como se indica, el compuesto de la presente invención demostró una alta eficacia en un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal en seres humanos y causó una reducción significativa en la lesión de tejido en ratones genosuprimidos. Por tanto, el compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, de la presente invención y las sales e hidratos del mismo aceptables farmacéuticamente son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias intestinales. Por consiguiente, la presente invención proporciona un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo la enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante y reservoritis.

20

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal.
- 5 2. El compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según la reivindicación 1, en donde el compuesto es hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.
3. El compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante, o reservoritis.
- 10 4. El compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal según la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
5. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria intestinal.
- 15 6. El uso según la reivindicación 5, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn en intestino grueso, enfermedad intestinal de Behcet, colitis ulcerosa, úlcera rectal sangrante, o reservoritis.
7. El uso según la reivindicación 5 o 6, en donde el compuesto es hidrocloreuro de 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.
- 20 8. El uso según la reivindicación 5 o 7, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.