

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 483**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4965** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**C07D 241/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2009 PCT/JP2009/061287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09157398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009 E 09770108 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2289518**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedad inflamatoria intestinal**

30 Prioridad:

**23.06.2008 JP 2008162640**

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

**09.05.2017**

73 Titular/es:

**NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)  
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku  
Kyoto-shi, Kyoto 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

**KYOI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 611 483 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

Agente terapéutico para enfermedad inflamatoria intestinal

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a los compuestos heterocíclicos ácido 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}acético ("el compuesto B") o 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida ("el compuesto A"), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

[Técnica anterior]

10 La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una denominación común para las enfermedades de causa desconocida representadas por colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, en las que la inflamación crónica y/o úlcera se induce/n en la mucosa del intestino grueso y delgado. Muchos de los pacientes desarrollan la enfermedad a edad relativamente joven, entre la adolescencia hasta los veinte años, mostrando síntomas clínicos, tales como diarrea, fiebre o dolor abdominal o síntomas de inflamación sistémica y ha sido un problema no solo porque la nutrición de alimentos/bebidas ingeridos por vía oral no se puede absorber de forma eficiente, sino también porque que la vida social se deteriora debido a las restricciones alimenticias y deposiciones frecuentes. En lo que se refiere a la causa de las enfermedades inflamatorias intestinales, se han notificado enfermedades por enterobacterias y autoinmunitarias anómalas, pero la causa no se ha aclarado todavía y la situación actual es que todavía no se han encontrado medios terapéuticos que den como resultado la curación completa.

20 En lo que se refiere al tratamiento para las enfermedades inflamatorias intestinales, tales como colitis ulcerosa, ya se ha llevado a cabo un tratamiento con fármacos usando salazosulfapiridina, ácido 5-aminosalicílico, esteroides o inmunodepresores o un tratamiento alimenticio. Sin embargo, con esto no se logra un efecto terapéutico suficiente y, además, en los esteroides e inmunodepresores, los efectos secundarios se están convirtiendo en un gran problema debido a una administración a largo plazo.

25 Por otra parte, ya se ha notificado que los presentes derivados heterocíclicos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar o arterioesclerosis obstructiva como un agonista del receptor de PGI<sub>2</sub> (véase, por ejemplo, el documento de patente 1).

Documento de Patente 1: folleto de publicación internacional WO 02/088084

[Divulgación de la invención]

[Problemas que debe resolver la invención]

30 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

[Medios para resolver los problemas]

35 El inventor de la presente invención ha descubierto que los presentes derivados heterocíclicos tienen un efecto terapéutico para la colitis que ha resultado de la administración de una solución acuosa de sulfato de dextrano en ratas y ha logrado la presente invención.

Un ejemplo de la presente invención es un agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales que contiene el presente derivado heterocíclico (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

[Breve descripción de los dibujos]

40 [Fig. 1]

La fig. 1 muestra un efecto inhibitor sobre la contracción del intestino grueso. Una ordenada representa la longitud (mm) del intestino grueso.

[Fig. 2]

45 La fig. 2 muestra los cambios en la puntuación de síntomas de la colitis. Una ordenada representa la puntuación de síntomas y una abscisa representa el número de días desde el inicio de la bebida libre de una solución acuosa de sulfato de dextrano. En la fig. 2, la marca triangular muestra el grupo de control y la marca cuadrada muestra el grupo a que se administra 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (a continuación en el presente documento denominado "el compuesto A").

50 Los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y, en particular, el compuesto A y el compuesto B, se pueden sintetizar mediante el procedimiento mencionado en el documento de patente 1 mencionado anteriormente (folleto

de publicación internacional WO 02/088084).

Aunque los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y, en particular, el compuesto A y el compuesto B, se pueden usar como un producto farmacéutico solo en una forma de ácido o base libre, también es posible usarlos preparándolos en una forma de sal farmacéuticamente aceptable por un procedimiento conocido.

5 Los ejemplos de "sal", cuando el derivado heterocíclico (1) divulgado en la presente y, en particular, el compuesto A y el compuesto B muestran basicidad, incluyen una sal con ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico o ácido bromhídrico, y con ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico o  
10 ácido canforsulfónico.

Los ejemplos de "sal", cuando los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y, en particular, el compuesto A y el compuesto B muestran acidez, incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio o sal de potasio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio.

15 Existen isómeros geométricos (sustancias Z y E) en los derivados heterocíclicos divulgados en la presente, y, en particular, el compuesto A y el compuesto B y también se incluyen cada uno de los isómeros geométricos y una mezcla de los mismos en los derivados heterocíclicos divulgados en la presente, y, en particular, el compuesto A y el compuesto B. Algunos de los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y, en particular, el compuesto A y el compuesto B, tienen carbono(s) asimétrico(s) y cada uno de los isómeros ópticos y sustancia racémica de los mismos también se incluyen en los derivados heterocíclicos divulgados en la presente y, en particular, el compuesto  
20 A y el compuesto B. Se puede producir un isómero óptico sometiendo la sustancia racémica preparada como anteriormente a una resolución óptica mediante un procedimiento conocido usando un ácido ópticamente activo (tal como ácido tartárico, ácido benzoiltartárico, ácido mandélico o ácido 10-canforsulfónico) utilizando la basicidad o usando un compuesto ópticamente activo previamente preparado como de material.

25 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias intestinales de la presente invención son colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con la enfermedad de Behçet.

El agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales de la presente invención es el compuesto A o el compuesto B como tal o es el agente que contiene el derivado en un vehículo inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable a una tasa que varía desde un 0,01% a un 99,5% o, preferentemente, que varía desde un 0,5% a un 90%.

30 Los ejemplos de vehículo incluyen diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, cargas y otros agentes auxiliares para formulación farmacéutica. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de los mismos.

El agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales de la presente invención puede estar en cualquiera de las formas de preparaciones orales, tales como polvo, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, polvo diluido, suspensión, líquido, jarabe, elixir o trocisco y preparaciones parenterales, tales como inyección o supositorio en una unidad de dosis sólida o líquida. También puede estar en  
35 forma de una preparación de liberación lenta. Entre ellas, las preparaciones orales, tales como comprimidos, son particularmente preferentes.

El polvo se puede fabricar preparando los presentes derivados heterocíclicos en un tamaño fino apropiado.

40 El polvo diluido se puede fabricar de tal forma que los presentes derivados heterocíclicos se preparen en un tamaño fino apropiado y después se mezclen con un vehículo farmacéutico que se prepara de manera similar en el tamaño fino, tal como hidrato de carbono comestible (por ejemplo, almidón y manitol). El agente saborizante, conservante, agente dispersante, agente colorante, perfume, etc. se puede añadir opcionalmente al mismo.

Las cápsulas se pueden fabricar de tal forma que el polvo o polvo diluido que se hace pulverulento como se menciona anteriormente o gránulos que se menciona a continuación en el punto para comprimidos está/están  
45 cargados en una cubierta de cápsula, tal como cápsula de gelatina. También es posible fabricar de tal forma que el polvo o el polvo diluido en una forma pulverulenta se mezcla con un lubricante o un agente de fluidez, tal como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido seguido del sometimiento a una operación de carga. Cuando se añade un agente disgregante o agente solubilizante, tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede mejorar la eficacia del producto farmacéutico cuando se  
50 ingieren las cápsulas. Es posible que el polvo fino de los presentes derivados heterocíclicos también pueda estar suspendido/disperso en aceite vegetal, polietilenglicol, glicerol o tensioactivo y envuelto con una lámina de gelatina para dar una preparación de cápsula blanda.

55 Los comprimidos se pueden fabricar de tal forma que una mezcla pulverulenta se prepara por adición de una carga al compuesto A o compuesto B que se hizo pulverulento y se convirtió en gránulos o lingotes y después se añade un agente disgregante o un lubricante a la misma seguido de la formación de comprimidos.

- 5 La mezcla en polvo se puede fabricar mezclando un compuesto A o compuesto B pulverulento de forma apropiada con un diluyente o una base. Si es necesario, es posible añadir un aglutinante (tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona o poli(alcohol vinílico), un agente retardante de la disolución (tal como vaselina), un agente de reabsorción (tal como una sal cuaternaria), un adsorbente (tal como bentonita o caolín), etc. a la misma.
- 10 La mezcla pulverulenta se puede preparar en gránulos de tal forma que en primer lugar se humedece usando un aglutinante, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, goma arábiga, solución de celulosa o solución polimérica, se mezcla con agitación y se seca seguido de molienda. En lugar de preparar el polvo en gránulos como tal, también es posible que el polvo se aplique a una máquina de formación de comprimidos y el lingote resultante en forma incompleta se muele para dar gránulos. Cuando se añade un lubricante, tal como ácido esteárico, estearato, talco o aceite mineral, a los gránulos preparados como tal, se puede prevenir la adhesión de los gránulos entre sí.
- 15 Los comprimidos también se pueden fabricar de tal forma que el compuesto A o compuesto B se mezcle con un vehículo inerte fluido y después formando directamente los comprimidos, sin realizar las etapas anteriores de formación de gránulos o lingotes.
- 20 Los comprimidos preparados como tal se pueden someter a recubrimiento de película o recubrimiento de azúcar. También es posible aplicar un recubrimiento protector transparente o semitransparente que comprenda una película de goma laca bien sellada, un recubrimiento que comprenda azúcar o material polimérico, o un recubrimiento pulido que comprenda cera.
- En otra preparación oral, tal como líquido, jarabe, trocisco o elixir, también es posible preparar en una forma de unidad de dosis en la que una cantidad predeterminada de la misma contenga una cantidad predeterminada de compuesto A o compuesto B.
- 25 El jarabe se puede fabricar disolviendo el compuesto A o compuesto B en una solución acuosa apropiada de sabor. El elixir se puede fabricar usando un vehículo alcohólico no tóxico.
- La suspensión se puede fabricar mediante la dispersión del compuesto A o compuesto B en un vehículo no tóxico. En caso necesario, es posible añadir un agente solubilizante o un emulgente (tal como alcohol isoestearílico etoxilado o éster de polioxietilensorbitol), un conservante o un agente que dote de sabor (tal como aceite de menta o sacarina) a la misma.
- 30 En caso necesario, la formulación de unidad de dosis para su administración oral se puede preparar en microcápsulas. La formulación también se puede recubrir o incrustar en polímero o cera para obtener una acción prolongada o liberación lenta del ingrediente activo.
- 35 La preparación parenteral puede estar en forma de unidad de dosis líquida para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, tal como en forma de solución o suspensión. La preparación parenteral se puede fabricar de tal forma que una cantidad predeterminada de compuesto A o compuesto B se suspenda o disuelva en un vehículo líquido no tóxico que cumpla el propósito de inyección, tal como un medio acuoso u oleoso, y después se esterilice la suspensión o solución. Se puede añadir a la misma una solución o sal no tóxica de la misma para hacer la solución de inyección isotónica. También se puede añadir un estabilizante, un conservante, un emulgente y similares.
- 40 El supositorio se puede fabricar disolviendo o suspendiendo el compuesto A o compuesto B en un sólido insoluble o soluble en agua con bajo punto de fusión, tal como polietilenglicol, grasa de cacao, grasa/aceite semisintético (tal como Witepsol (marca registrada)), éster superior (tal como, palmitato de miristilo) o una mezcla de los mismos.
- 45 Aunque la dosis del agente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales de la presente invención puede variar dependiendo del estado de un paciente, tal como el peso corporal o la edad, la vía de administración o el grado de los síntomas, un intervalo de 0,001 mg a 100 mg/día como cantidad de compuesto A o compuesto B es generalmente adecuado para un adulto y es más preferente un intervalo de 0,01 mg a 10 mg. En algunos casos, puede ser suficiente una dosis menor que las anteriores o, por el contrario, puede ser necesaria una dosis mayor que las anteriores. También se puede administrar de una a varias veces al día o administrar con un intervalo de uno a varios días.

[Ejemplos]

- 50 La presente invención se ilustrará ahora con más detalle por medio del siguiente ejemplo de prueba, aunque la presente invención no se limita al alcance mencionado en el siguiente intervalo.
- Ejemplo de prueba 1

(1) Procedimientos

Se permitió a las ratas (machos; ocho semanas de edad) de una cepa F 334 (Japan SLC) el acceso libre a una solución acuosa al 3% de sulfato de dextrano durante cinco días y, después de eso, se les permitió acceso libre a agua corriente durante un día. La sustancia de prueba se administró por vía oral dos veces al día al inicio de la

bebida de una solución acuosa al 3% de sulfato de dextrano. Después de seis días desde el inicio de la administración, se extirpó el intestino grueso y se midió su longitud. Con respecto a la puntuación de síntomas, se evaluaron (1) la consistencia de las heces, (2) la sangre en heces y (3) el grado de reducción de peso corporal desde el día previo en cinco fases como se muestra en la siguiente tabla 1 y se calculó un valor medio de los mismos. En cuanto a la sustancia de prueba, se usó el compuesto A (5 mg/kg). La sustancia de prueba se administró mediante la suspensión en una solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa. Una solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa se administró al grupo de control. Se usaron diez ratas por grupo.

[Tabla 1]

Puntuación de síntomas	Consistencia de las heces	Sangre en heces	Reducción de peso corporal (proporción con respecto al día anterior)
0	normal	nula	< -1%
1	un poco blanda	ligera	≥ -1% y < 1%
2	blanda	media	≥ -1% y < 1%
3	un poco diarreica	intensa	≥ 3% y < 5%
4	diarreica	melena	≥ 5%

Con respecto al acortamiento del intestino grueso, se sometió a prueba la diferencia significativa del grupo de control mediante una prueba de la t (\*:  $p < 0,05$ ). Con respecto a la puntuación de síntomas de la colitis, se sometió a prueba la diferencia significativa del grupo de control mediante una prueba de la t (##:  $p < 0,01$ ).

## (2) Resultados

Como se muestra en la fig. 1, el acortamiento del intestino grueso se suprimió significativamente mediante la administración del compuesto A. Como se muestra en la fig. 2, el agravamiento de los síntomas de la colitis se suprimió significativamente mediante la administración del compuesto A.

### Ejemplo de prueba 2

Se administra a la rata ácido trinitrobenzenosulfónico o ácido acético para provocar colitis de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Gastroenterology 1992; 102: 1524-1534). Antes o después de la administración de ácido trinitrobenzenosulfónico o ácido acético, se administra a la rata el compuesto A o el compuesto B, y se determina un cambio en la permeabilidad de la mucosa, histología del colon o peso del colon et al. para evaluar el efecto farmacológico del compuesto A o el compuesto B.

### Ejemplo de prueba 3

Se administra a la rata sulfato de dextrano sódico para provocar colitis de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Dig Dis Sci 2007; 52: 2095-2103). Antes o después de la administración de sulfato de dextrano sódico, se administra a la rata el compuesto A o el compuesto B, y se determina un cambio en el contenido en PGE<sub>2</sub> de la mucosa, o una actividad de mieloperoxidasa et al. para evaluar el efecto farmacológico del compuesto A o el compuesto B.

### Ejemplo de prueba 4

Se trasplantaron células esplénicas derivadas de ratón carente de IL-10 en ratón SCID para provocar colitis de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Int Immunopharmacol 2005; 5: 993-1006). A partir de entonces, se administra al ratón el compuesto A o el compuesto B, y se determina un cambio en el peso corporal o la consistencia fecal et al. para evaluar el efecto farmacológico del compuesto A o el compuesto B.

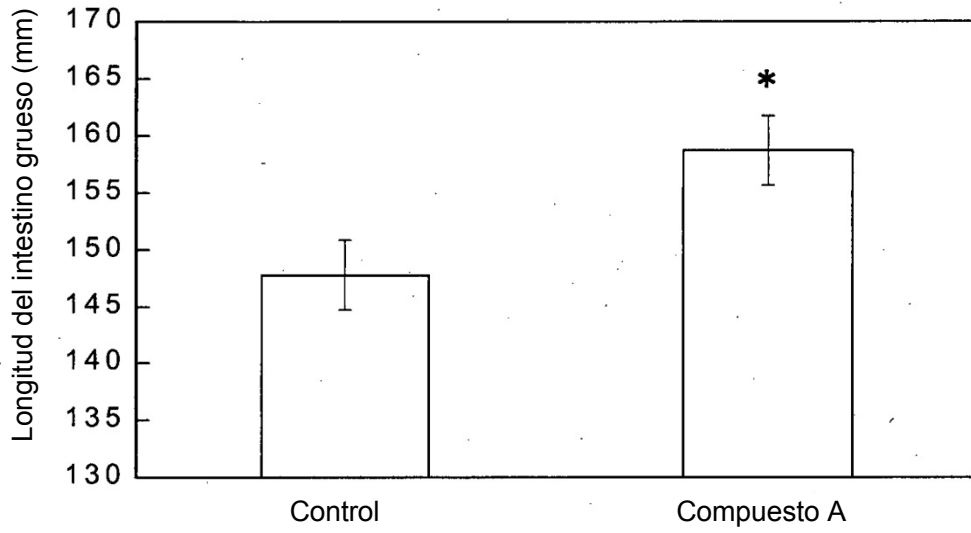
### Ejemplo de prueba 5

Se administra a la rata ácido trinitrobenzenosulfónico o ácido acético para provocar colitis de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Jpn Pharmacol Ther 2008; 36: 293-301). Antes o después de la administración de trinitrobenzenosulfónico o ácido acético, se administra a la rata el compuesto A o el compuesto B, y se determina un cambio en el contenido en oxígeno activo o leucotrieno B<sub>4</sub> et al. para evaluar el efecto farmacológico del compuesto A o el compuesto B.

**REIVINDICACIONES**

1. Ácido 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}acético o 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropylamino]butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.
- 5 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica o úlcera intestinal asociada con la enfermedad de Behçet.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

