



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 650**

51 Int. Cl.:
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04734774 .5**
96 Fecha de presentación : **25.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1656346**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Indol 1,2,3,4-tetrasustituido para el tratamiento de enfermedades respiratorias.**

30 Prioridad: **27.05.2003 SE 2003101569**
27.08.2003 SE 2003102305

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2009

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Bonnert, Roger y**
Rasul, Rukhsana

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 322 650 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).

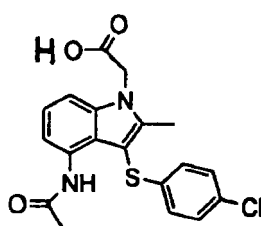
DESCRIPCIÓN

Indol 1,2,3,4-tetrasustituido para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

5 La presente invención se refiere a indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos respiratorios, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a procedimientos para su preparación.

10 El documento de patente EPA 1170594 describe métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades en las que la prostaglandina D2 actúa como mediador, un ligando para el receptor huérfano CRTh2. El documento de patente US 5.486.525 describe una serie de indoles que se dice que poseen actividad antagonista de PAF. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que ciertos ácidos acéticos de indoles son activos frente al receptor CRTh2, y como consecuencia, se espera que sean útiles potencialmente para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 En un primer aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



(I)

20 Se entenderá que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos del compuesto de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

25 El compuesto de fórmula (I) anterior puede convertirse en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una sal de adición básica, tal como de amonio, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, cinc, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición de ácidos, tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato. Las sales preferidas incluyen sales de sodio y de amonio.

30 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. De este modo, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe de manera completa en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se ilustra en la presente invención.

40 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de procesos/enfermedades en seres humanos y animales, agravadas o provocadas por la producción excesiva o no regulada de PGD₂ y sus metabolitos.

45 Un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse en el tratamiento de:

50 (1) (aparato respiratorio) - enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, de esfuerzo, causada por fármacos (que incluye causada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)) y causada por el polvo, tanto intermitente como persistente, y de todas las gravedades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrilante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis, e

ES 2 322 650 T3

infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye tratamiento de tos crónica asociada con enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrógena; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitiales respiratorios, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.

(2) (huesos y articulaciones) artritis asociadas con, o que incluyen, artrosis, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, que incluye el mal de Pott (tuberculosis vertebral) y el síndrome de Poncet; sinovitis causada por cristales aguda o crónica, que incluye gota por urato, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionadas con la apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerodermia generalizada y esclerodermia localizada; lupus eritematoso diseminado, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis reumatoide juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infecciones víricas, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbalgia; poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberniana (síndrome periódico asociado al receptor del TNF), enfermedad de Kikuchi; artalgias causadas por fármacos, tendinitis y miopatías.

(3) (piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel distinto a melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos causados por fármacos, que incluyen erupciones debidas a fijación de un fármaco.

(4) (ojos) blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis que incluye la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen las víricas, fúngicas y bacterianas.

(5) (tubo digestivo) glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, que incluye por reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del colon irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o ecema).

(6) (abdominal) hepatitis, que incluye autoinmunitaria, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica.

(7) (genitourinario) nefritis que incluye intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis que incluye cistitis (intersticial) aguda y crónica y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres).

(8) (rechazo de aloinjertos) agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor;

(9) (sistema nervioso central (SNC)) enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades demenciales que incluyen enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor asociado al cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen neuropatías diabéticas, posherpéticas y asociadas al VIH; neurosarcoidosis; complicaciones en el sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios.

(10) Otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido.

(11) Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos.

ES 2 322 650 T3

(12) (Cardiovascular); aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis que incluye infecciosa (por ejemplo, sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.

(13) (Oncología) tratamiento de cánceres comunes, que incluyen de próstata, mama, pulmón, ovárico, de páncreas, de intestino y colon, de estómago, piel y tumores cerebrales, y cánceres que afectan la médula ósea (que incluyen las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; que incluye la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

(14) Enfermedades asociadas con niveles altos de PGD_2 o de sus metabolitos.

De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, para uso en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

Las enfermedades particulares que pueden tratarse con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las que hay niveles altos de PGD_2 o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar el asma.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia, en particular para el tratamiento de una enfermedad en la que CRTh2 actúa como mediador, tal como asma o rinitis.

De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, para uso en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

Enfermedades particulares que pueden tratarse con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las que hay niveles altos de PGD_2 o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar el asma.

La invención se refiere además a terapias de combinación, en las que un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales, solvatos o ésteres hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, o a una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), se administra al mismo tiempo o de manera secuencial con terapia y/o un agente para el tratamiento de una cualquiera de asma, rinitis alérgica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, artrosis u osteoporosis.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de $TNF-\alpha$ tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade (infliximab), CDP-870 y D_2E_7) y moléculas de inmunoglobulina-receptores de TNF (tales como Enbrel (etanercept)), inhibidores de las COX-1 / COX-2 no selectivos (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) metotrexato en dosis bajas, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloroquina, D-penicilamina, auranofina u oro por vía parenteral u oral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxygenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxygenasa (FLAP) tal como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; *N*-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*tert*-butilfenilhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de los receptores para leucotrienos LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , y LTE_4 , seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-onas tales como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

ES 2 322 650 T3

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4, que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas antihistamínicos de los receptores H_1 , tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H_2 gastroprotector.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenorreceptores α_1 y α_2 , tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agonistas de los adrenorreceptores β_1 a β_4 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantinas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato sódico; o antagonista de los receptores muscarínicos (M_1 , M_2 y M_3).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un compuesto mimético del factor de crecimiento de tipo I similar a la insulina (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), es decir, estromelisinasa, colagenasas y gelatinasas, así como agreganasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinasa-1 (MMP-3), estromelisinasa-2 (MMP-10), estromelisinasa-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función de receptores de quimiocinas, tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes antivíricos tales como Viracept (nelfinavir), AZT (zidovudina), aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes de los canales de calcio, hipolipemiantes tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, e inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos antiparkinsonianos (tales como deprenil, levodopa, Requip (ropinirol), Mirapexin (pramipexol), inhibidores de la MAO-B tales como selegina y rasagilina, inhibidores de la COMT tales como Tasmart (tolcapona), inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico-sintetasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de la COX-2, propentofina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzimas convertoras de interleucinas (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP cinasas; (viii) inhibidores de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas de los receptores B1 y B2 de cininas; (x) agentes antigotosos, por ejemplo, colquicina; (xi) inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor transformador de crecimiento (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas de los receptores de taquicinas NK_1 y NK_3 seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa

ES 2 322 650 T3

seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima de conversión del TNF α (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS) o (xxiii) molécula quimioatrayente homóloga de receptores expresada en células TH2.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en combinación con agentes para la osteoporosis, tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax, e inmunodepresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

10 Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la artrosis. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos habituales (en adelante AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como Hyalgan y Synvisc, y antagonistas del receptor P2X7.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

20 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vimblastina, vindesina y vinorelbina, y taxanos como Taxol (paclitaxel) y Taxotere (docetaxel)); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

30 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), reguladores por disminución selectiva de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno urocinasas);

40 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos para factores de crecimiento, anticuerpos para receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-ErbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-ErbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de tirosina-cinasa e inhibidores de serina/treonina-cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, inhibidores de tirosina-cinasa de la familia de EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, y por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de los hepatocitos;

50 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

60 (vii) tratamientos antisentido, por ejemplo los que están dirigidos a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de tratamiento génico, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a genes, por sus siglas en inglés), tales como los que usan citosina-desaminasa, timidina-cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como el tratamiento génico de resistencia a múltiples fármacos; y

ES 2 322 650 T3

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o procesos humanos, en los que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor CRTh2.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, la expresión “terapia” incluye también “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas para lo contrario. Las expresiones “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse en consecuencia.

La invención proporciona además un método para el tratamiento de enfermedades en las que PGD2 o sus metabolitos actúan como mediadores, en el que el prostanoide se une a su receptor (especialmente receptor CRTh2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente.

La invención proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, en un paciente que padece, o tiene riesgo de padecer, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

El compuesto de fórmula (I), sus profármacos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden usarse solos, pero se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (tanto por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente invención, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se ilustrará ahora mediante el ejemplo siguiente en el que, a menos que se indique lo contrario:

(i) los compuestos del título y los subtítulos se nombraron usando el programa de nomenclatura ACD labs/name (versión 6.0), de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(ii) a menos que se indique de otra manera, la cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry, Nova-Pak o Ex-Terra;

(iii) La cromatografía en columna de desarrollo rápido hace referencia a una cromatografía en sílice de fase normal

(iv) los disolventes se secaron con $MgSO_4$ o Na_2SO_4

(v) Las evaporaciones se llevaron a cabo en rotavapor a vacío, y los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo después de la retirada de sólidos residuales, tales como agentes desecantes, por filtración;

(vi) A menos que se indique de otra manera, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de 18-25°C, y con una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

ES 2 322 650 T3

(vii) los rendimientos se dan sólo para ilustración, y no son necesariamente los máximos que se pueden lograr;

(viii) la estructura del producto final de fórmula (1) se confirmó por técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protón) (RMN) y de espectrometría de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se determinaron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuadruplete, quin, quintuplete;

(ix) los compuestos intermedios no se caracterizaron generalmente de manera completa, y la pureza se determinó mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (EM), infrarrojos (IR), o análisis por RMN;

(x) espectros de masas (EM): cuando se proporcionan, generalmente sólo se describen los iones que indican la masa molecular, los datos de ^1H RMN se mencionan en forma de valores delta para los principales protones diagnósticos, se proporcionan en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

(xi) Se utilizan las siguientes abreviaturas:

p.f. = punto de fusión

THF = tetrahidrofurano

AcOEt = acetato de etilo

AMCPB = ácido *meta*-cloroperbenzoico

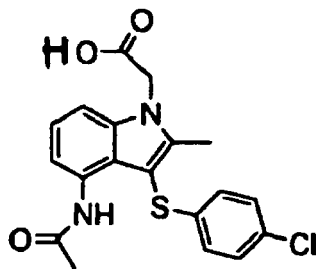
DMF = *N,N*-dimetilformamida

MgSO₄ = sulfato de magnesio

Na₂SO₄ = sulfato sódico

NaHCO₃ = hidrógenocarbonato sódico

Ejemplo 1



Ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol

A una solución agitada de 3-nitroanilina (8 g) en THF (700 ml), enfriada a -78°C , se añadió hipoclorito de *terc*-butilo (6,3 g), gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a -65°C durante 20 minutos, antes de añadir 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (11,6 g) como disolución en THF (20 ml). Después de 2 horas se añadió trietilamina (8,1 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió HCl (ac) 2 M a la mezcla de reacción, antes de concentrar a vacío. Se suspendió el residuo en metanol, y el sólido que precipitó se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del subtítulo (5,8 g).

^1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,55 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H), 2,47 (s, 3H).

ii) Éster etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-acético

A una suspensión agitada de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,85 g) in THF (100 ml), se añadió el producto de la parte (i) (5,6 g) como disolución en THF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (2,3 ml), gota a gota durante 10 minutos. Después de 2 horas, la

ES 2 322 650 T3

mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La recrystalización en etanol proporcionó el compuesto del subtítulo (5 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,97 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (dt, 2H), 6,92 (dt, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,19 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

iii) Éster etílico del ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

Una suspensión del producto de la parte (ii) (2,25 g) en etanol (170 ml) se agitó en presencia de Pt/C al 5% (0,5 g), bajo una presión de 2 bar de H₂. Después de agitar durante la noche, el catalizador se retiró por filtración, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (AcOEt al 14%/hexano como fase móvil) proporciona el compuesto del subtítulo (1,4 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,30 (dd, 2H), 7,00 (dt, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

El éster etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético se aisló también como un subproducto de la reacción (0,33 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,32 (dd, 2H), 7,01 (dd, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,70 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 3,05 (dt, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

iv) Éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

A una disolución del producto de la parte (iii) (0,5 g) en diclorometano (10 ml), se añadió trietilamina (0,18 ml) y cloruro de acetilo (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se adsorbió luego sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt al 33%/hexano como fase móvil) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,52 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,97 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (c, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

v) Ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

A una disolución del producto de la parte (iv) (0,31 g) en THF (10 ml) se añadió una disolución 1 M de NaOH (ac) (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac) diluido, y el sólido que precipitó se aisló mediante filtración. La recrystalización en acetonitrilo proporcionó el compuesto del título (0,16 g). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ionización química a presión atmosférica (APCI+) [M+H] 389;

p.f. desc. > 266°C

Datos Farmacológicos

Ensayo de unión de ligando

Se adquirió [³H]PGD₂ de Perkin Elmer Life Sciences, con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los demás compuestos químicos eran de pureza analítica.

Las células HEK que expresan rhCRTh2 / Gα16 se mantuvieron rutinariamente en DMEM que contenía 10% de suero bovino fetal (HyClone), 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y 1% de aminoácidos no esenciales. Para la preparación de membranas, las células HEK transfectadas adherentes se cultivaron hasta la confluencia en fábricas de cultivo de tejido de dos capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Se indujeron máximos niveles de expresión del receptor por adición de butirato sódico 500 mM durante las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS, 50 ml por fábrica celular), y se separaron por adición de 50 ml por fábrica celular de tampón de homogeneización de membrana enfriado con hielo [HEPES 20 mM (pH 7,4), ditiotreitól 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenil-metil-sulfonilo 0,1 mM y 100 µg/ml de bacitracina]. Las células se sedimentaron por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C, se resuspendieron en la mitad del volumen original de tampón de homogeneización de membrana nuevo, y se rompieron usando un homogeneizador Polytron durante dos series de 2 x 20 segundos, manteniendo el tubo en hielo todo el tiempo. Las células intactas se retiraron por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C, y la fracción de membrana se sedimentó por centrifugación a 90000 x g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspendió en 4 ml de tampón de homogeneización de membrana por fábrica celular usada, y se determinó el contenido de proteínas. Las membranas se conservaron a -80°C en cantidades iguales adecuadas.

ES 2 322 650 T3

5 Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas NBS de 96 pocillos, blancas, de fondo transparente Corning (Fisher). Antes del ensayo, microesferas para análisis de centelleo por proximidad (SPA) PVT WGA (Amersham) fueron revestidas con membranas de células HEK que contenían CRTh2. Para el revestimiento, las membranas se incubaron con las microesferas con típicamente 25 μg de proteína de membrana por mg de microesferas a 4°C, con agitación constante durante la noche. (Las concentraciones óptimas de revestimiento se determinaron para cada grupo de membranas). Las microesferas se sedimentaron por centrifugación (800 x g durante 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM de pH 7,4 que contenía cloruro magnésico 5 mM), y finalmente se resuspendieron en tampón de ensayo con una concentración de microesferas de 10 mg/ml.

10 Cada ensayo contenía 20 μl de [^3H]PGD₂ 6,25 nM, 20 μl de microesferas para SPA saturadas con membrana, ambas en tampón de ensayo, y 10 μl de disolución de compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de unión no específica, Cayman Chemical Company). Los compuestos y la DK-PGD₂ se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el mismo disolvente hasta 100 veces la concentración final necesitada. Se añadió tampón de ensayo para proporcionar una concentración final de DMSO al 10% (los compuestos estaban ahora a 10 veces la concentración final necesaria), y ésta fue la disolución añadida a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el recuento se llevó a cabo en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo).

20 Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de CI_{50} inferior a (<) 10 μM .

25

30

35

40

45

50

55

60

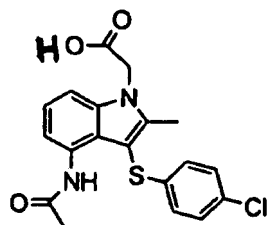
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

5

10



15

(I)

20

2. Un compuesto de fórmula (I) conforme a la reivindicación 1 para usar en terapia.

25

3. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad en la que CRTh2 actúa como mediador.

4. El uso conforme a la reivindicación 3, en el que la enfermedad es asma.

30

5. El uso conforme a la reivindicación 3, en el que la enfermedad es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35

40

45

50

55

60

65