



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 588**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 233/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794153 .6**
96 Fecha de presentación : **10.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1781299**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Agentes antiinflamatorios.**

30 Prioridad: **11.08.2004 GB 0417863**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2011

73 Titular/es: **CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED**
The Old Schools Trinity Lane Cambridge
Cambridgeshire CB2 1TN, GB

72 Inventor/es: **Grainger, David John y**
Fox, David, John

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 357 588 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

Agentes antiinflamatorios.

La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de la 3-aminocaprolactama para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar trastornos inflamatorios.

5 La inflamación es un elemento importante de la defensa fisiológica del hospedador. Cada vez más, sin embargo, resulta evidente que las respuestas inflamatorias inadecuadas temporales o espaciales desempeñan un papel en una amplia gama de enfermedades, entre ellas aquellos con un componente leucocítico obvio (tales como las enfermedades autoinmunitarias, el asma o la aterosclerosis) y asimismo en las enfermedades en las que tradicionalmente no se han considerado que intervienen los leucocitos (tales como la osteoporosis o la enfermedad de Alzheimer).

10 Las quimiocinas constituyen una gran familia de moléculas de señalización con homología con la interleucina-8 que se han implicado en la regulación de la circulación de leucocitos, tanto en condiciones fisiológicas como en patológicas. Con más de cincuenta ligandos y veinte receptores implicados en la señalización de quimiocinas, el sistema dispone de la densidad de la información necesaria para dirigir los leucocitos a través de los complejos procesos de regulación inmunitaria de la médula ósea, hacia la periferia y a continuación de vuelta a través de los órganos linfáticos secundarios. Sin embargo, dicha complejidad del sistema de las quimiocinas ha obstaculizado en un primer momento los enfoques farmacológicos para modular la respuesta inflamatoria mediante el bloqueo de los receptores de las quimiocinas. Ha resultado difícil determinar qué receptor(es) de las quimiocinas se ha(n) de inhibir para producir un beneficio terapéutico en una enfermedad inflamatoria determinada.

20 Más recientemente, se ha descrito una familia de agentes que bloquean la señalización de una amplia gama de quimiocinas simultáneamente: Reckless *et al*, *Biochem J.* (1999) 340: 803-811. Se descubrió que el primero de dichos agentes, un péptido denominado "péptido 3", inhibía la migración de los leucocitos provocada por 5 quimiocinas distintas, mientras que no alteraba la migración como respuesta a otros factores quimiotácticos (como fMLP o TGF- β). Dicho péptido, y sus análogos tales como el NR58-3.14.3 (es decir, la secuencia ID N.º 1 c(DCys-DGln-Dlle-DTrp-Dlys-DGln-DLys-Dpro-DASP-DLeu-DCys)-NH₂), se denominan colectivamente "inhibidores de las quimiocinas de amplio espectro" (BSCI). Grainger *et al.*, *Biochem. Pharm.* 65 (2003) 1027-1034 han demostrado posteriormente que los BSCI presentan una actividad antiinflamatoria potencialmente útil en una gama de modelos de enfermedades con animales. Resulta interesante que el bloqueo simultáneo de una pluralidad de quimiocinas no está aparentemente relacionado con la toxicidad aguda o crónica, lo que sugiere que este enfoque puede constituir una estrategia útil para desarrollar nuevos medicamentos antiinflamatorios con unos beneficios similares a los de los esteroides, pero con menos efectos secundarios.

30 Sin embargo, los péptidos y derivados peptoides tales como el NR58-3.14.3, pueden no resultar óptimos para utilizar *in vivo*. Resultan muy costosos de sintetizar y presentan unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas relativamente desfavorables. Por ejemplo, el NR58-3.14.3 no se encuentra biodisponible por vía oral y se elimina del plasma sanguíneo con un período de vida media inferior a 30 minutos tras la inyección intravenosa.

35 Se han adoptado dos estrategias en paralelo para identificar nuevas preparaciones que conserven las propiedades antiinflamatorias del péptido 3 y el NR58-3.14.3, pero que mejoren las características para su utilización como productos farmacéuticos. En primer lugar, se han desarrollado diversos análogos del péptido, algunos de los cuales presentan una vida media en plasma superior a la del NR58-3.14.3 y que resultan considerablemente más económicos de sintetizar. En segundo lugar, una estructura detallada: se ha realizado el análisis de la actividad de los péptidos para identificar los farmacóforos clave y diseñar pequeñas estructuras no peptídicas que conserven las propiedades beneficiosas del péptido original.

40 Este segundo enfoque produjo diversas series de compuestos estructuralmente distintos que conservan las propiedades antiinflamatorias de los péptidos, entre ellos los derivados de 16-amino y 16-aminoalquilo del alcaloide yohimbina, así como diversas 3-aminoglutarimidias N-sustituídas. (Referencia: Fox *et al*, *J Med. Chem.* 45 (2002) 360-370; WO 99/12968 y WO 00/42071) Todos estos compuestos son inhibidores de las quimiocinas de amplio espectro que conservan la selectividad sobre quimiotácticos no quimiocinas y se ha demostrado que un cierto número de los mismos bloquea las inflamaciones agudas *in vivo*.

50 El más potente y selectivo de dichos compuestos resultó la (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida (NR58, 4), que inhibe la migración provocada por las quimiocinas *in vitro* con una dosis media efectiva (ED₅₀) de 5 nM. Sin embargo, los estudios posteriores revelaron que el anillo de la aminoglutarimida era susceptible a la apertura enzimática del anillo en suero. Por consiguiente, en el caso de algunas aplicaciones (por ejemplo, cuando la inflamación en tratamiento es crónica, tal como en las enfermedades autoinmunitarias) dichos compuestos pueden no presentar propiedades óptimas, y un compuesto más estable con propiedades antiinflamatorias similares pueden resultar superior.

55 En una estrategia para identificar dichos análogos estables, se han analizado diversos derivados de la (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida con respecto a su estabilidad en suero. Uno de dichos derivados, el análogo 6-desoxo

(S)-3-(undec-10-enoil)-tetrahidropiridin-2-ona, es completamente estable en el suero humano por lo menos durante 7 días a 37 °C, pero presenta una potencia considerablemente reducida en comparación con la molécula original.

Se han descrito en la técnica derivados amida de la 3-aminocaprolactama. Por ejemplo:

5 - La solicitud de patente japonesa n.º 09087331 describe derivados amida de la 3-aminocaprolactama en los que la cadena lateral amida alquilo puede comprender entre 2 y 30 átomos de carbono. Dichos compuestos se han presentado como agentes de gelificación de aceite.

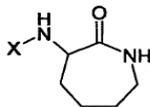
10 - La patente US n.º 6.395.282 describe conjugados inmunógenos que comprenden una molécula transportadora acoplada a un autoinductor de una bacteria gramnegativa, en la que el autoinductor puede ser una amida derivada de la 3-aminocaprolactama en la que la cadena lateral de amida alquilo puede comprender hasta 34 átomos de carbono. Sin embargo, se da a conocer un uso terapéutico únicamente para los conjugados y no para los derivados amida aislados.

15 - Un artículo de Weiss *et al.* (*Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior* ["Información sobre Investigación en Psicología, Psiquiatría y Comportamiento"]) (1992), 17 (3-4), 153-159 da a conocer una serie de derivados amida de la 3-aminocaprolactama, y entre otros, la 3-hexanamido-DL-ε-caprolactama y la 3-dodecanamido-DL-ε-caprolactama. Dichos compuestos se presentan como disponiendo únicamente de actividad *in vitro*, pero sin efectos significativos *in vivo*.

20 - Angelucci *et al.*, (*J. Medicinal Chemistry*) (1993), 36(11), 1511-1519 dan a conocer la síntesis de una serie de 3-(acilamino)-ε-caprolactama y 3-(acilamino)-pirrolidinonas. Determinados compuestos se invirtieron con distintos grados de amnesia provocada mediante choque electroconvulsivo y escopolamina, aplicando una evitación pasiva gradual en ratones.

En otras palabras, a pesar de que se conocen realmente en la técnica algunos derivados alquilamida de la 3-aminocaprolactama, no se ha descrito un uso farmacéutico real para los derivados amida de la 3-aminocaprolactama que comprenden un grupo cicloalquilo o policicloalquilo o un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo

25 La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado a tratar trastornos inflamatorios:



(I)

en la que

X es -CO-Y-(R¹)_n o SO₂-Y-(R¹)_n;

30 Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanemetilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

o es un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo;

35 cada R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18 átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

o cada R¹ se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

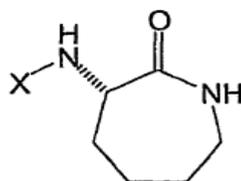
40 n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y.

Alternativamente R¹ se puede seleccionar de entre un radical peptídico, que presente por ejemplo entre 1 y 4 partes peptídicas unidas mediante enlaces peptídicos (por ejemplo, un radical peptídico de 1 a 4 aminoácidos).

45 El átomo de carbono en la posición 3 del anillo de caprolactama es asimétrico y, por consiguiente, los compuestos según la presente invención presentan dos formas enantiómeras posibles, es decir, las configuraciones "R" y "S". La presente invención comprende las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de dichas formas, entre ellas

las mezclas racémicas "RS". En aras de la simplicidad, cuando no se representa configuración específica alguna en las fórmulas estructurales, se ha de comprender que se representan las dos formas enantiómeras y sus mezclas.

Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos utilizados según este aspecto de la invención serán compuestos de fórmula general (I')



(I')

5

en la que X tiene el mismo significado anterior.

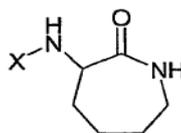
Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) o (I'), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán de tal modo que el anillo o anillos de Y limitan los ángulos de enlace en el carbono α para que sean sustancialmente tetraédricos (es decir, enlaces híbridos sp^3). El "carbono α " se encuentra tanto en la posición 2 (con respecto a la amida carbonilo) como en la posición 1 (con respecto al grupo sulfonamida sulfonilo).

10

Cualquier sustituyente R^1 puede ser un sustituyente en cualquier posición posible del anillo o anillos del grupo cíclico Y. En particular, se ha de indicar que la presente invención comprende compuestos en los que el "carbono α " forma parte tanto del grupo de ciclo como está él mismo sustituido. La definición de $(R^1)_n$ comprende los compuestos de la presente invención sin sustitución (es decir, $R^1 =$ hidrógeno), los compuestos de la presente invención con monosustitución (es decir, R^1 no es hidrógeno y $n = 1$) y asimismo la sustitución múltiple (es decir, por lo menos dos grupos R^1 no son hidrógeno y $n = 2$ o superior).

15

La presente invención proporciona asimismo composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable:



(I)

20

en la que

X es $-CO-Y-(R^1)_n$ o $SO_2-Y-(R^1)_n$;

Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanemetilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

25

o es un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo;

cada R^1 se selecciona independientemente de entre hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18

30

átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

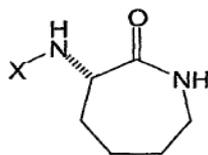
o cada R^1 se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y.

35

Alternativamente R^1 se puede seleccionar de entre un radical peptídico, que presente por ejemplo entre 1 y 4 partes peptídicas unidas mediante enlaces peptídicos (por ejemplo, un radical peptídico de 1 a 4 aminoácidos).

Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos utilizados según el presente aspecto de la presente invención serán compuestos de fórmula general (I')



(I')

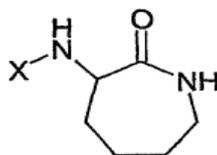
en la que X tiene el mismo significado anterior.

- 5 Por sal farmacéuticamente aceptable que se entiende, en particular, las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, palmoato y estearato. Asimismo, dentro del ámbito de aplicación de la presente invención, cuando se pueden utilizar, son las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido sódico o potásico. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede consultar la *Salt selection for basic drugs* "Selección sales para medicamentos básicos", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

10 La composición farmacéutica se puede encontrar en forma sólida, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas de gelatina, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos aptos pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, glúcidos, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carmelosa sódica, povidona y cera. Otros excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables aptos resultan conocidos por los expertos en la materia.

15 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden presentar asimismo en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos aptos pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, tales como el glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variables, en agua.

20 La presente invención proporciona asimismo los compuestos y sus sales de fórmula general (I)



(I)

en la que

X es $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$ o $\text{SO}_2-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$;

- 25 Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanemetilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

o es un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo;

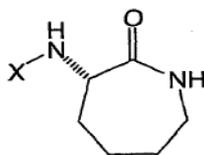
30 cada R^1 se selecciona independientemente de entre hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18 átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

o cada R^1 se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

- 35 n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y.

Alternativamente R^1 se puede seleccionar de entre un radical peptídico, que presente por ejemplo entre 1 y 4 partes peptídicas unidas mediante enlaces peptídicos (por ejemplo, un radical peptídico de 1 a 4 aminoácidos).

Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos utilizados según el presente aspecto de la presente invención serán compuestos de fórmula general (I')



(I')

en la que X tiene el mismo significado anterior.

- 5 Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) o (I') cuando se utilizan en la presente invención, o sus sales, serán de tal modo que el anillo o anillos Y limitan los ángulos de enlace en el carbono α para que sean sustancialmente tetraédricos (es decir, enlaces híbridos sp^3).

En particular, los compuestos preferidos de fórmula general (I) o (I') y sus sales según cualquier aspecto de la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

- 10 - (S)-3-(ciclohexanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(1'-metilciclohexanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(ciclohex-1'-enecarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(*trans*-4'-pentilciclohexano-1-carbonilo)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(4'-pentil[2,2,2]bicyclooctano-1-carbonil)aminocapro lactama;
- 15 - (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(1'-adamantanilmetanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(3'-cloro-1'-adamantanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(3',5'-dimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocapro lactama;
 - (S)-3-(3',5',7'-trimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocapro lactama;

- 20 y las sales de los mismos.

El compuesto más preferido es el (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocapro lactama y las sales del mismo.

La presente invención proporciona asimismo los análogos sulfonamida de los compuestos de ejemplo: es decir, los equivalentes sulfonilaminocapro lactama de dichos compuestos.

- 25 Tal como se ha mencionado en la descripción anterior de la técnica anterior, algunos derivados alquilamida de la 3-aminocapro lactama se pueden conocer como compuestos de por sí (aunque actualmente se desconoce que alguno haya sido descrito como tal en composiciones farmacéuticas o para uso médico en un contexto antiinflamatorio).

La presente invención comprende compuestos, composiciones y usos de los mismos tal como se definen, en los que el compuesto se encuentra en forma hidratada o solvatada.

- 30 Los derivados amida de la 3-aminocapro lactama descritos en la presente memoria son BSCI funcionales. Resultan relativamente económicos de sintetizar, utilizando las vías de síntesis sencillas que se proporcionan en la presente memoria; son estables en el suero humano y, por consiguiente, presentan unas propiedades farmacocinéticas excelentes; son biodisponibles por vía oral, son unos inhibidores muy potentes de las quimiocinas de amplio espectro *in vitro* con una selectividad excelente sobre los quimiotácticos no quimiocinas; son agentes antiinflamatorios muy potentes y eficaces *in vivo* en modelos de inflamaciones con roedores; su administración no se asocia a una toxicidad aguda significativa con las dosis necesarias para alcanzar un efecto terapéutico máximo.
- 35 Consideradas en conjunto, dichas características indican que los derivados amida de la 3-aminocapro lactama representan unos medicamentos antiinflamatorios con ventajas sobre los compuestos descritos anteriormente.

- 40 En comparación con la técnica anterior, la mejora de la presente invención radica en proporcionar la parte 3-aminocapro lactama con una cadena lateral que presenta uno o más anillos alquilo / alqueno para limitar los ángulos de enlace en el carbono α de la cadena lateral. Los compuestos de la presente invención son significativamente superiores a los compuestos con cadenas lineales de aleilo (tanto alquilamidas como alquilsulfonamidas).

Lo péptidos de la técnica anterior (tales como el NR58-3.14.3) adolecen de la desventaja de que: (a) que son costosos y requieren una síntesis en fase sólida (por lo menos en el caso de los más largos), (b) se eliminan muy rápidamente a través de los riñones y (c) en general resultan menos potentes.

5 Las aminoglutarimidias de la técnica anterior son económicas, no se eliminan rápidamente a través de los riñones y son más potentes PERO no presentan estabilidad metabólica.

La mejora que se describe en la presente memoria, las aminocaprolactamas, son económicas, no se eliminan a través de los riñones y son incluso más potentes, y son asimismo metabólicamente estables.

10 Según la presente invención, los trastornos inflamatorios que se pretende prevenir o tratar con los compuestos de fórmula general (I) o (I') o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas o medicamentos que contengan las mismas como principios activos comprenden en particular:

- enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, tales como la esclerosis múltiple;

15 - trastornos vasculares, entre ellos las cardiopatías isquémicas, el infarto de miocardio, la angina de pecho inestable, la aterosclerosis o la vasculitis, por ejemplo, el síndrome de Behçet, la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis del tipo síndrome de Churg-Strauss, la púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Kawasaki;

- infección o replicación vírica, por ejemplo, infecciones provocadas por virus o la replicación de los mismos, comprendiendo el virus de la viruela, el virus del herpes (por ejemplo, Herpesvirus saimiri), el citomegalovirus (CMV) o el lentivirus;

- asma;

20 - osteoporosis; (baja densidad mineral ósea);

- crecimiento tumoral;

- artritis reumatoide;

- rechazo en el trasplante de órganos y/o funcionamiento retardado del injerto o del órgano, por ejemplo, en pacientes con trasplante renal;

25 - un trastorno caracterizado por un nivel elevado de TNF- α ;

- soriasis;

- heridas cutáneas;

- trastornos provocados por parásitos intracelulares tales como la malaria o la tuberculosis;

- alergias; o

30 - la enfermedad de Alzheimer.

Según la presente invención, otras enfermedades inflamatorias adicionales comprenden:

- ELA;

- fibrosis (en particular la fibrosis pulmonar, pero sin limitarse a la fibrosis en el pulmón);

- formación de adherencias (en particular en el peritoneo y la región pélvica);

35 - memoria de la respuesta provocada por antígenos;

- inmunodepresión.

Dichos signos clínicos entran en la definición general de enfermedades inflamatorias o de trastornos caracterizados por unos niveles elevados de TNF α .

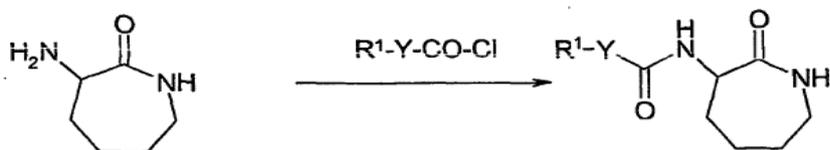
40 La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica o un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente para utilizar en un procedimiento de tratamiento, mejora o profilaxis de los síntomas de una enfermedad inflamatoria (comprendiendo una reacción inflamatoria adversa a cualquier agente). El procedimiento comprende la administración a un paciente de una cantidad antiinflamatoria del compuesto de la presente invención.

45 Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) o (I') se pueden preparar utilizando los procedimientos que se describirán a continuación.

Preparación de los compuestos de fórmula general (I) o (I')

Todos los compuestos de fórmula general (I') o (I) se pueden preparar fácilmente según los procedimientos generales conocidos por los expertos en la materia.

Sin embargo, se propone la siguiente vía de síntesis preferida:



5

Diagrama 1

La reacción representada en la Figura 1 se puede realizar, por ejemplo, en cloroformo o diclorometano. El disolvente más preferido para la reacción es el diclorometano.

La reacción anterior se realiza preferentemente en presencia de una base, por ejemplo Na_2CO_3 .

10 La reacción anterior se puede realizar a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) o de un modo más general a una temperatura comprendida entre 20 y 50 °C.

DEFINICIONES

15 El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo en alrededor del valor considerado. Tal como se utiliza en la presente solicitud de patente, "aproximadamente X" significa un intervalo de X menos un 10% de X a X más el 10% de X, y preferentemente un intervalo de X menos el 5% de X a X más el 5% de X.

20 La utilización de un intervalo numérico en la presente descripción se pretende que comprende de forma inequívoca en el ámbito de la presente invención todos los números enteros dentro del intervalo y todas las combinaciones de números de límite superior e inferior dentro del alcance más amplio del intervalo proporcionado. De este modo, por ejemplo, el intervalo de un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 que se indica con respecto a (entre otros) la fórmula I se pretende que comprenda todos los números enteros entre 4 y 20 y todos los subintervalos de cada combinación de números superiores e inferiores, tanto si se indican explícitamente como si no.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "que comprende" se ha de entender en el sentido de que comprende y que consiste en. Por consiguiente, cuando la presente invención se refiere a una "composición farmacéutica que comprende como principio activo", un compuesto, se pretende que esta terminología cubra tanto las composiciones en las que se pueden encontrar presentes otros principios activos y asimismo las composiciones que consisten únicamente en un principio activo tal como se ha definido.

El término "partes peptídicas" tal como se utiliza en la presente memoria se pretende que comprenda los siguientes 20 aminoácidos proteogénicos naturales:

SÍMBOLO:	SIGNIFICADO
Ala	Alanina
Cys	Cisteína
Asp	Ácido aspártico
Glu	Ácido glutámico
Phe	Fenilalanina
Gly	Glicina
His	Histidina
Ile	Isoleucina
Lys	Lisina
Leu	Leucina

Met	Metionina
Asn	Asparagina
Pro	Prolina
Gln	Glutamina
Arg	Arginina
Ser	Serina
Thr	Treonina
Val	Valina
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina

Los aminoácidos modificados y poco comunes, así como los peptidomiméticos, se pretende asimismo que queden comprendidos en la definición de "partes peptídicas".

- 5 Excepto cuando se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente memoria tienen el mismo significado que suele entender un especialista ordinario en el campo al que pertenece la presente invención.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar los procedimientos anteriores.

FIGURAS

La figura 1 representa la estructura química de los ejemplos de compuestos según la presente invención.

10 EJEMPLOS

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos iniciales

Los clorhidratos de (R) y (S)-3-aminocaprolactama y el hidropirrolidina-5-carboxilato de (R, R) y (S, S)-3-aminocaprolactama se sintetizaron según las publicaciones (véase Boyle *et al*, *J. Org Chem*, (1979), 44, 4841-4847; Rezler *et al*, *J. Med Chem* (1997), 40, 3508-3515).

15 **Ejemplo 1: (S)-3-(ciclohexanocarbonil)aminocaprolactama**

Se añadieron (S,S)-3-aminocaprolactama hidropirrolidina-5-carboxilato 2 (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una disolución de cloruro de ciclohexanocarbonilo (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización de EtOAc / hexano para proporcionar la lactama (540 mg, 45%); m. p. (EtOAc / hexano) 180-181 ° C, [α]_D²⁵ (c = 1, CHCl₃) +42.0; ν_{máx} / cm⁻¹ 3294 (NH), 1668, 1614 (CO), 1537 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,89 (1H, d, J 5,5, HNCH), 6,51 (1H, br s, CH₂NH), 4,48 (1H, dd, J 11, 6, CHNH), 3,30 - 3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,11 (1H, tt, J 11,5, 3,5, (CH₂) CHCO), 2,01 (1H, br d, J 13, anillo de lactama CH), 1,98 - 1,92 m (1H, m, anillo de lactama CH), 1,87 - 1,70 (6H, m, anillo de lactama CH x 2 + cihex CH x 4), 1,66 - 1,59 (1H, m, cihex CH), 1,47 - 1,30 (4H, m br, anillo de lactama CH x 2 + cihex CH x 2) y 1,23 - 1,15 (3H, m, cihex CH x 3), δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,9, 175,3 (CO), 51,8 (NHCHCO), 45,2 (CH), el 42,1, 31,7, 29,6, 29,4, 28,9, 27,9, 25,7 (x 2), 25,6 (CH₂), m/z (M⁺C₁₃H₂₂N₂O₂ requiere 238,16813) 238,16768.

Ejemplo 2: (S)-3-(1'-metilciclohexanocarbonil)aminocaprolactama

Se añadieron (S,S)-3-aminocaprolactama hidropirrolidina-5-carboxilato 2 (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una disolución de cloruro de 1-metilciclohexanocarbonil (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización de EtOAc / hexano para proporcionar la lactama (540 mg, 43%); m.p. (EtOAc / hexano) 168-169 ° C, [α]_D²⁵ (c = 1, CHCl₃) +33.0; ν_{máx} / cm⁻¹ 3380, 3241 (NH), 1674, 1638 (CO), 1501 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,12 (1H, d, J 5, HNCH), 6,52 (1H, br s, CH₂NH), 4,48 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5 HNCH), 3,30-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,01 (1H, br d, J 13, anillo de lactama CH), 1,98 - 1,86 (3H, m, anillo de lactama CH + CH cihex x 2), 1,85-1,73 (2H, m, anillo de lactama CH x 2), 1,56 - 1,47 (2H, m, cihex CH x 2), 1,47 - 1,33 (5H, m br,

anillo de lactama CH × 2 + cihex CH × 3) y 1,33 - 1,25 (3H, m, cihex CH × 3); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 176,9, 167,0 (CO), 52,0 (NHCHCO), 42,5 (C cuat.), 42,1, 35,5 (× 2), 31,6, 28,9, 27,9 (CH₂), 26,4 (CH₃), 25,8, 22,9 (× 2) (CH₂), m/z (M⁺ C₁₄H₂₄N₂O₂ requiere 252,18378) 252,18323.

Ejemplo 3: (S)-3-(ciclohex-1'-enecarbonil)aminocaprolactama

- 5 Se añadieron (S,S)-3-aminocaprolactama hidropirrolidina-5-carboxilato 2 (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una disolución de cloruro de ciclohex-1-eno-1-carbonilo (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización de EtOAc / hexano para proporcionar la lactama (431 mg, 36%);
- 10 mp (EtOAc / hexanos) 151-152 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +57,5; $\nu_{m\acute{a}x}$ / cm⁻¹ 3219 (NH), 1652, 1628 (C=O, C=C), 1515 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,12 (1H, d, J 5, HNCH), 6,67 (1H, qn, J 1,5, CH=C), 6,52 (1H, br s, CH₂NH), 4,54 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5 CHNH), 3,32-3,18 (2H, m, CH₂NH), 2,30-2,17 (2H, H, CH₂CH=C), 2,16 - 2,10 (2H, m, CH=CCH₂), 2,07 (1H, br d, J 15, anillo de lactama CH), 2,00 - 1,92 (1H, m, anillo de lactama CH), 1,87 - 1,76 (2H, m, anillo de lactama CH × 2), 1,68 - 1,60 (2H, m, cihex CH × 2), 1,60 - 1,52 (2H, m, cihex CH × 2) y 1,50 - 1,31 (2H, m, br, anillo de lactama CH × 2), δ_c (125 MHz, CDCl₃) 175,9, 167,4 (CO), 134,0 (CH=C), 132,8 (CH=C), 52,1 (NHCHCO), 42,1, 31,6, 28,9, 27,9, 25,3, 24,0, 22,1, 21,5 (CH₂), m/z (M⁺ C₁₃H₂₀N₂O₂ requiere 236,15248) 236,15208.

Ejemplo 4: (S)-3-(4'-transpentilciclohexano-1-carbonilo)aminocaprolactama

- 20 Se añadieron (S,S)-3-aminocaprolactama hidropirrolidina-5-carboxilato 2 (7 mmol) y Na₂CO₃ (21 mmol) en agua (25 ml) a una disolución de cloruro de *trans*-4-pentilciclohexano-1-carbonilo (6 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización de EtOAc / hexano para proporcionar la lactama (977 mg, 53%); m.p. 182-184 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +32,2; $\nu_{m\acute{a}x}$ / cm⁻¹ 3326 (NH), 1670, 1636 (CO), 1511 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,91 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,87 - 6,70 (1H, m br, CH₂NH), 4,44 (1H, ddd, CHNH J 11, 6,0, 1,5,), 3,28 - 3,15 (2H, H, CH₂NH), 2,08 - 1,90 (3H, m br, anillo CH × 2 + (CH₂)₂CHCO), 1,88 - 1,72 (6H, m, anillo CH + cadena CH₂ X 4), 1,45 - 1,28 (4H, br m, anillo CH + cadena CH₂ × 2 + cadena CH (CH₂) 3), 1,27 - 1,07 (9H, br m, anillo CH + cadena CH₂ × 8) y 0,90 - 0,79 (5H, m, cadena CH₂ + CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 176,0, 175,3 (CO), 51,8 (NHCHCO), 45,4 (CH), 41,0 (CH₂), 37,1 (CH 2), 36,9 (CH), 32,5, 32,4, 32,1, 31,7, 29,6, 29,4, 28,9, 27,9, 26,5, 22,6 (CH₂) y 14,0 (CH₃), m/z (M⁺ C₁₉H₃₂N₂O₂ requiere 308,24638) 308,24566.

Ejemplo 5: (S)-3-(4'-pentilo[2,2,2]bicyclooctano-1-carbonilo)aminocaprolactama

- 35 Se añadieron (S,S)-3-aminocaprolactama hidropirrolidina-5-carboxilato 2 (5,5 mmol) y Na₂CO₃ (16,5 mmol) en agua (25 ml) a una disolución de cloruro de *trans*-4-pentilciclohexano-1-carbonilo (4,4 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización de EtOAc / hexano para proporcionar la lactama (868 mg, 57%); m.p. 195-196 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +28,7; $\nu_{m\acute{a}x}$ / cm⁻¹ 3395, 3254 (NH), 1677, 1626 (CO), 1501 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,98 (1H, d, J 5,5, CH₂NH), 6,77 - 6,63 (1H, br m, CH₂NH), 4,41 (1H, dd, J 11, 5,5, CHNH), 3,27-3,15 (2H, H, CH₂NH), 2,00 - 1,88 (2H, br m, anillo CH × 2), 1,81 - 1,73 (2H, br m, anillo CH × 2), 1,69 (6H, br t, J 7,5, cadena CCH₂CH₂C × 6), 1,43 - 1,30 (8H, br m, anillo CH × 2 + cadena CCH₂CH₂C × 6), 1,24 (2H, sext., J 7, CH₂CH₃), 1,19 - 1,07 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃) 1,05-0,98 (2H, m, CH₂Bu) y 0,82 (3H, t, J 7, CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,4, 176,1 (CO), 51,9 (NHCHCO), 42,0, 41,2 (CH₂), 39,0 (C cuat.), 32,7, 31,6, 30,6 (× 3) (CH₂), 30,4 (C cuat.), 28,9, 28,8 (× 3), 27,9, 23,3, 22,6 (CH₂) y 14,0 (CH₃), m/z (M⁺ C₂₀H₃₄N₂O₂ requiere 334,26203) 334,26352.

Ejemplo 6: (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama

- 45 Se añadieron clorhidrato de (S)-3-aminocaprolactama 2 (1 mmol) y Na₂CO₃ (3 mmol) en agua (15 ml) a una disolución de cloruro de 1-adamantanocarbonil (1 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en CH₂Cl₂ / hexanos para proporcionar (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama (171 mg, 59%); m.p. 256-258 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +29,5; $\nu_{m\acute{a}x}$ / cm⁻¹ 3411, 3259 (NH), 1678, 1626 (CO), 1505 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,08 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,67 (1H, br s, CH₂NH), 4,47 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,32 - 3,17 (2H, H, CH₂NH), 2,06 - 1,94 (5H, m, 2 × anillo CH 3 × adamantano CH), 1,90 - 1,75 (8H, m, 2 × anillo CH 3 × adamantano CH₂), 1,72 (3H, br d, J 14,5, 3 × adamantano CHH), 1,68 (3H, br d, J 14,5, 3 × adamantano CHH) y 1,47 - 1,32 (2H, m, 2 × anillo CH); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,2, 175,9 (CO), 51,9 (NHCHCO), 42,2 (CH₂N), 40,5 (CCO), 39,0 (3 × CH₂ adamantano), 36,5 (3 × CH₂ adamantano), 31,7, 28,9, 28,0 (CH₂ lactama), 28,1 (3 × CH adamantano), m/z (MH⁺ C₁₇H₂₇N₂O₂ requiere 291,2073) 291,1994.

Ejemplo 7: (S)-3-(1'-adamantanilmetanocarbonil)aminocaprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-aminocaprolactama 2 (4 mmol) y Na₂CO₃ (12 mmol) en agua (50 ml) a una disolución de cloruro de 1-adamantanometanocarbonilo (4 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc / hexano para proporcionar (S)-3-(1'-adamantanilmetanocarbonil)aminocaprolactama, se recristalizó a partir EtOAc para proporcionar unos cristales blancos (688 mg, 56%); m.p. 258-260 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +30,7; ν_{\max} / cm⁻¹ 3409, 3255 (NH), 1682, 1611 (CO), 1539 (NH), δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,82 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,77 (1H, br t, J 5,5, CH₂NH), 4,48 (1H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH), 3,28-3,14 (2H, H, CH₂NH), 2,04 (1H, br d, J 13,5, C-4 H), 1,97-1,86 (6H, M, C-5 H + 3 x adamantano CH + CH₂CO), 1,84 - 1,72 (2H, H, C-5 H + C-6 H), 1,63 (3H, br d, J 12, adamantano 3 x CH₂), 1,60 - 1,54 (9H, m, 9 x adamantano CH₂) y 1,47 - 1,27 (2H, H, C-4 H + C-6 H); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,9 (CO lactama), 170,1 (CO amida), 52,0 (NHCHCO), 51,4 (CH₂CO), 42,6 (3 x adamantano CH₂), 42,0 (NCH₂), el 36,7 (3 x CH₂ adamantano), 32,7 (adamantano C cuat.), 31,7 (C-4), 28,8 (C-6), 28,6 (3 x CH adamantano), 28,5 (C-5), m/z (M⁺ C₁₈H₂₁N₂O₂ requiere 304,2151) 304,21430.

Ejemplo 8: (S)-3-(3'-cloro-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-aminocaprolactama 2 (3 mmol) y Na₂CO₃ (9 mmol) en agua (15 ml) a una disolución de cloruro de 3-cloro-1-adamantanocarbonilo (3 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc / hexano para proporcionar (S)-3-(3'-cloro-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama (621 mg, 64%); m.p. 204-206 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl₃) +26,2; ν_{\max} / cm⁻¹ 3411, 3267 (NH), 1679, 1630 (CO), 1508 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,07 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,65 - 6,44 (1H, br m, CH₂NH), 4,43 (1H, dd, J 11, 5,5, CHNH), 3,24 - 3,17 (2H, H, CH₂NH), 2,24 (2H, br s, adamantano CH), 2,20 (2H, br s, adamantano CH), 2,12 - 2,03 (4H, m, adamantano CH), 2,02 - 1,91 (2H, m, 2 x anillo de lactama CH), 1,85 - 1,72 (6H, m, 2 x anillo CH + 4 x adamantano CH), 1,66 - 1,55 (2H, m, 2 x adamantano CH) y 1,45 - 1,31 (2H, m, 2 x anillo CH); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,9, 174,9 (CO), 67,4 (CCl), 51,9 (NHCHCO), 48,6, 46,2 (x 2) (3 x adamantano CH₂), 44,5 (CCO), 42,1 (CH₂N), 37,4, 37,3, 34,5 (3 x adamantano CH₂), 31,5 (CH₂ lactama), 31,1 (2 x adamantano CH), 28,8, 27,9 (CH₂ lactama), m/z (MH⁺ C₁₇H₂₆N₂O₂Cl requiere 325,1683) 325,1696.

Ejemplo 9: (S)-3-(3',5'-dimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-aminocaprolactama 2 (1 mmol) y Na₂CO₃ (3 mmol) en agua (15 ml) a una disolución de cloruro de 3,5-dimetil-1-adamantanocarbonilo (1 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó a partir de hexano para proporcionar (S)-3-(3',5'-dimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama (200 mg, 63%); m.p. 157-158 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl₃) +26,8; ν_{\max} / cm⁻¹ 3206 (NH), 1647 (CO), 1548 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,05 (1H, d, J 5,0 CHNH), 6,49 - 6,24 (1H, br m, CH₂NH), 4,45 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,30 - 3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,12-2,07 (1H, m, adamantano CH), 2,04 - 1,90 (2H, m, 2 x anillo de lactama CH), 1,86 - 1,73 m (2H, 2 x anillo de lactama CH), 1,67 (2H, br s, 2 x adamantano CH), 1,51 - 1,26 (10H, br m, 8 x adamantano CH + 2 x anillo de lactama CH) 1,17 - 1,09 (2H, m, adamantano CH) y 0,81 (6H, s, 2 x CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 176,9, 176,0 (CO), 51,9 (NHCHCO), 50,6, 45,2 (x 2), 42,7 (x 2) (CH₂ adamantano), 42,4 (CCO), 42,1 (CH₂N), 37,7 (CH₂ adamantano), 31,6 (CH₂ lactama), 31,0 (2 x CCH₃), 30,4, 29,3 (CH₃), 28,9 y 27,9 (CH₂ lactama), m/z (MH⁺ C₁₉H₃₁N₂O₂ requiere 319,2386) 319,2372.

Ejemplo 10: (S)-3-(3',5',7'-trimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-aminocaprolactama 2 (1 mmol) y Na₂CO₃ (3 mmol) en agua (15 ml) a una disolución de cloruro de 3,5,7-trimetil-1-adamantanocarbonil (1 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. La capa orgánica se separó a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron en Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc / hexano para proporcionar (S)-3-(3',5',7'-trimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama (188 mg, 56%); m.p. 177-178 °C, $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl₃) +25,6; ν_{\max} / cm⁻¹ 3377, 3220 (NH), 1677, 1623 (CO), 1514 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,06 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,40 - 6,15 (1H, br m, CH₂NH), 4,46 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,32 - 3,17 (2H, H, CH₂NH), 2,03 - 1,92 (2H, m, 2 x anillo de lactama CH), 1,86 - 1,74 (2H, m, 2 x anillo de lactama CH) 1,47-1,32 (8H, m, 2 x anillo CH 6 x adamantano CH) 1,06 (3H, br d, J 12, 3 x adamantano CH), 1,04 (3H, br d, J 12, 3 x adamantano CH) y 0,83 (9H, s, 3 x CH₃), δ_C (125 MHz, CDCl₃) 176,8, 176,0 (CO), 51,9 (NHCHCO), 50,0 (3 x adamantano CH₂), 44,6 (3 x 2 adamantano CH), 43,4 (CCO), 42,1 (CH₂N), 31,8 (3 x CCH₃), 31,7 (CH₂ lactama), 30,0 (3 x CH₃), 28,9, 27,9 (CH₂ lactama), m/z (MH⁺ C₂₀H₃₃N₂O₂ requiere 333,2542) 333,2528.

Estudio farmacológico de los productos de la invención**Inhibición de la migración de leucocitos provocada por la MCP-1***Principio del ensayo*

5 Se puede demostrar la actividad biológica de los compuestos de la presente invención utilizando cualquiera de una amplia gama de ensayos funcionales de la migración de leucocitos *in vitro*, que comprende, pero sin limitarse a los mismos, los ensayos de migración en la cámara de Boyden y en soportes permeables biocompartimentados relacionados, los ensayos de migración en agarosa y las cámaras de visualización directa tales como la Cámara Dunn.

10 Por ejemplo, para demostrar la inhibición de la migración de los leucocitos como respuesta a las quimiocinas (pero no a otros factores quimiotácticos) se utilizó el sistema de ensayo en soportes permeables biocompartimentados con un formato de 96 pocillos de Neuroprobe (Gaithersburg, MD, EE. UU.). En principio, dicho ensayo consiste en dos cámaras separadas por una membrana porosa. El factor quimiotáctico se dispone en el compartimiento inferior y las células se disponen en el compartimiento superior. Tras la incubación durante un cierto período a 37 °C. Las células se mueven hacia el factor quimiotáctico y el número de células en el compartimiento inferior es proporcional a la actividad quimiotáctica (con respecto a una serie de controles).

15 Este ensayo se puede utilizar con una gama de diferentes poblaciones de leucocitos. Por ejemplo, se pueden utilizar leucocitos humanos de sangre de la circulación periférica recién preparados. Alternativamente, se pueden preparar subgrupos de leucocitos, entre ellos células polimorfonucleares o linfocitos o monocitos utilizando métodos muy conocidos por los expertos en la materia, tales como la centrifugación en gradiente de densidad o la separación con perlas magnéticas. Alternativamente, se pueden utilizar estirpes celulares inmortalizadas que se han validado ampliamente como modelos de leucocitos de la sangre de la circulación periférica humana, comprendiendo, pero sin limitarse a las mismas, células THP-1 como modelo de monocitos o células Jurkat como modelo de linfocitos T indiferenciadas.

20 A pesar de que diversas condiciones de ensayo resultan aceptables para demostrar la inhibición de la migración de leucocitos provocada por las quimiocinas, en la presente memoria se proporciona un ejemplo específico.

Materiales

Los sistemas de migración en soportes permeables biocompartimentados se fabrican en Neuroprobe, Gaithersburg, MD, EE.UU.

Las placas utilizadas son placas ChemoTx (Neuroprobe 101-8) y placas incoloras de 30 µl (Neuroprobe MP30).

30 La disolución salina equilibrada de Gey se adquirió en Sigma (Sigma G-9779).

La BSA sin ácidos grasos se adquirió en Sigma (Sigma A-8806).

El MTT, es decir, el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, se adquirió en Sigma (Sigma, M-5655).

El RPMI-1640 sin rojo de fenol se adquirió en Sigma (Sigma R-8755).

La estirpe celular THP-1 (European Cell Culture Collection) se utilizó como población celular de leucocitos.

Protocolo de Ensayo

35 Se utiliza el siguiente procedimiento para analizar los compuestos de la presente invención con respecto a la migración de leucocitos provocada por la MCP-1:

40 En primer lugar, se preparó la suspensión celular a disponer en el compartimiento superior. Se sedimentaron las células THP-1 por centrifugación (770 x g, 4 minutos) y se lavaron con disolución salina equilibrada de Gey con 1 mg/ml de BSA (GBSS + BSA). Se repitió a continuación dicho lavado y se volvieron a sedimentar las células antes de volver a suspenderlas en un volumen pequeño de GBSS + BSA para proceder al recuento, utilizando por ejemplo un hemocitómetro estándar.

45 A continuación se ajusta el volumen de GBSS + BSA en función del número de células presentes de tal modo que las células presenten una densidad final de $4,45 \times 10^6$ células por ml de GBSS + BSA. Ello garantiza que existen 100.000 células THP-1 en cada 25 µl de la disolución que se dispondrá en la cámara superior de la placa.

Para analizar un compuesto simple con respecto a su capacidad para inhibir la migración provocada por la MCP-1, es necesario preparar dos lotes de células. La suspensión de células THP-1 a $4,45 \times 10^6$ células/ml se divide en dos recipientes. A un recipiente se añade el inhibidor a analizar con una concentración final apropiada, en un vehículo apropiado (por ejemplo, en 1 µM en no más de un 1% de DMSO). En el segundo recipiente se añade un volumen

equivalente de GBSS + BSA más el vehículo según proceda (por ejemplo, no más del 1% de DMSO) para que actúe de control.

5 A continuación, se prepara la disolución quimiotáctica a disponer en el compartimiento inferior. Se diluye la MCP-1 en GBSS + BSA para obtener una concentración final de 25 ng/ml. Ésta se divide en dos recipientes, en cuanto a la suspensión celular. En un recipiente se añade el compuesto a analizar hasta la misma concentración final que se añadió a la suspensión celular, mientras que en el otro recipiente se añade un volumen equivalente de GBSS + BSA más vehículo según proceda (por ejemplo, no más del 1% de DMSO).

10 Se ha de indicar que hace falta tener en cuenta que el volumen de líquido que se ha de añadir para realizar la adición del compuesto a analizar cuando se determina la concentración final de MCP-1 en la disolución para el compartimiento inferior y la concentración final de células en el compartimiento superior.

15 Una vez se han preparado las disoluciones quimiotácticas para los pocillos inferiores y las disoluciones celulares para las cámaras superiores, se ha de montar la cámara de migración. Se disponen 29 μ l de la disolución quimiotáctica apropiada en el pocillo inferior de la cámara. Los ensayos se han de realizar con por lo menos por determinaciones por triplicado de cada estado. Una vez se han llenado todas las cámaras inferiores, se ha de aplicar la membrana porosa a la cámara según las instrucciones del fabricante. Por último, se han de aplicar 25 μ l de la disolución celular apropiada a cada cámara superior. Se dispone una tapa de plástico sobre el aparato entero a fin de evitar la evaporación.

20 La cámara montada se incuba a 37 °C, CO₂ al 5%, durante 2 horas. Se incubó asimismo una suspensión de células en GBSS + BSA en unas condiciones idénticas en un tubo de ensayo. Dichas células se utilizarán para realizar una curva normal para determinar el número de células que han migrado hacia la cavidad inferior en de cada estado.

Al final de la incubación, la suspensión celular líquida se retira lentamente de la cámara superior y se añaden 20 μ l de ácido edético glacial 20 mM en PBS a la cámara superior, y se incuba el aparato a 4 °C durante 15 min. Dicho procedimiento provoca que cualquier célula adherida a la parte inferior de la membrana caiga a la cámara inferior.

25 Tras dicha incubación, se lava cuidadosamente el filtro con GBSS + BSA para eliminar el ácido edético y a continuación se retira el filtro.

30 El número de las células que han migrado hacia la cámara inferior en cada estado se puede determinar a continuación mediante diversos procedimientos, entre ellos el recuento directo, el marcaje con marcadores fluorescentes o radiactivos, o mediante la utilización de un colorante vital. Habitualmente, se utilizó el colorante vital MTT. Se añadieron 3 μ l de la disolución de partida de MTT a cada pocillo y a continuación se incubó la placa a 37 °C durante 1 a 2 horas, período durante el que los enzimas deshidrogenasa dentro de las células convierten el MTT soluble en un producto de formazán azul insoluble que se puede cuantificar por espectrometría.

35 Se configuró en paralelo una curva normal de 8 puntos. Partiendo del número de células que se añade a cada cámara superior (100.000) y descendiendo en diluciones seriadas de dobles en GBSS + BSA, las células se añadieron a una placa de 25 μ l con la adición de 3 μ l de disolución de partida de MTT. La placa de la curva normal se incubó con la placa de migración.

40 Al final de dicha incubación, se extrajo cuidadosamente el líquido de las cámaras inferiores, teniendo cuidado de no alterar el producto de formazán precipitado. Tras dejarlo secar al aire brevemente, se añadieron 20 μ l de DMSO a cada cámara inferior para solubilizar el colorante azul y se determinó la absorbancia a 595 nm utilizando un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia de cada pocillo se interpoló a continuación a la curva normal para estimar el número de células de cada cámara inferior.

La migración estimulada por la MCP-1 se determinó restando el número medio de células que alcanzó el compartimiento inferior en los pocillos en los no se añadió MCP-1 a partir del número medio de células que alcanzaron el compartimiento inferior en el que se encontraba presente la MCP-1 en 25 ng/ml.

45 El impacto de la sustancia a analizar se calcula comparando la migración provocada por la MCP-1 que se produjo en presencia o ausencia de distintas concentraciones de la sustancia a analizar. Habitualmente, la inhibición de la migración se expresa como un porcentaje de la migración total provocada por la MCP-1 que se bloqueó por la presencia del compuesto. Para la mayoría de compuestos, se construyó un gráfico dosis-respuesta mediante determinando la inhibición de la migración provocada por la MCP-1 que se produce en un intervalo de distintas concentraciones del compuesto (habitualmente comprendidas entre 1 nM a 1 μ M o superiores en el caso de compuestos poco activos). La actividad inhibitoria de cada compuesto se expresa entonces como la concentración del compuesto necesaria para reducir la migración provocada por la MCP-1 en un 50% (la concentración ED₅₀).

Resultados

Se analizaron los compuestos de los ejemplos 1 a 8 y 10 y demostraron presentar una ED₅₀ de 100 nM o inferior en dicho análisis.

Enantioselectividad

Se pueden sintetizar enantiómeros (S)- y (R)- de dos elementos distintos de la serie aminocapro lactama para determinar si la actividad biológica presentó enantioselectividad.

- 5 Las curvas de dosis-respuesta para cada uno de los compuestos como inhibidores de la migración de las células THP-1 provocada por la MCP-1 se pueden determinar mediante el ensayo de la migración en soportes permeables biocompartimentados.

Para aplicar los compuestos de la presente invención como agentes antiinflamatorios *in vivo* se prefiere utilizar el enantiómero (S)- puro del compuesto, en lugar de la mezcla racémica de los dos enantiómeros o los enantiómeros (R)- puros.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La presente lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque la recopilación de las referencias se ha realizado muy cuidadosamente, no se pueden descartar errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.

5 Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9912968 A [0007]
- WO 0042071 A [0007]
- JP 09087331 B [0010]
- US 6395282 B [0010]

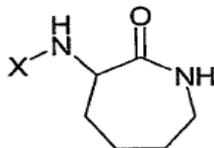
Documentos que no corresponden a patentes citados en la descripción

10

- **Reckless et al.** *Biochem J.*, 1999, vol. 340, 803-811 [0004]
- **Grainger et al.** *Biochem. Pharm.*, 2003, vol. 65, 1027-1034 [0004]
- **Fox et al.** *J Med Chem*, 2002, vol. 45, 360-370 [0007]
- **Weiss et al.** *Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior*, 1992, vol. 17 (3-4), 153-159 [0010]
- **Angelucci et al.** *J. Medicinal Chemistry*, 1993, vol. 36 (11), 1511-1519 [0010]
- Salt selection for basic drugs. *Int. J. Pharm.*, 1986, vol. 33, 201-217 [0022]
- **Boyle et al.** *J. Org. Chem.*, 1979, vol. 44, 4841-4847 [0059]
- **Rezler et al.** *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 3508-3515 [0059]

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento destinado a tratar un trastorno antiinflamatorio:



(I)

en la que

5 X es $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$ o $\text{SO}_2-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$;

Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanometilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

o es un grupo cicloalqueno o policicloalqueno;

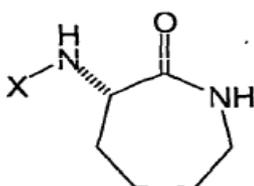
10 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18 átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

15 o cada R^1 se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y; o

alternativamente R^1 se selecciona de entre un radical peptídico que presenta entre 1 y 4 partes peptídicas unidas entre sí mediante enlaces peptídicos.

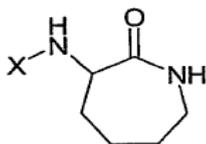
20 2. Utilización de un compuesto de fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento destinado a tratar un trastorno antiinflamatorio:



(I')

en la que X tiene el mismo significado anterior.

25 3. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en la que

X es $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$ o $\text{SO}_2-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$;

Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanometilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

o es un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo;

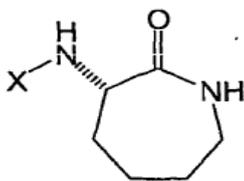
5 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18 átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

10 o cada R^1 se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y; o

15 alternativamente R^1 se selecciona de entre un radical peptídico que presenta entre 1 y 4 partes peptídicas unidas entre sí mediante enlaces peptídicos (por ejemplo, un radical peptídico de 1 a 4 aminoácidos).

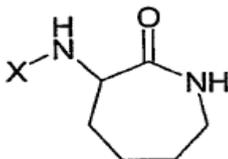
4. Composición farmacéuticamente aceptable que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable:



(I')

20 en la que X tiene el mismo significado anterior.

5. Compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que

X es $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$ o $\text{SO}_2-\text{Y}-(\text{R}^1)_n$;

25 Y es un grupo cicloalquilo o policicloalquilo (tal como un grupo adamantilo, adamantanometilo, biciclooctilo, ciclohexilo o ciclopropilo);

o es un grupo cicloalquenilo o policicloalquenilo;

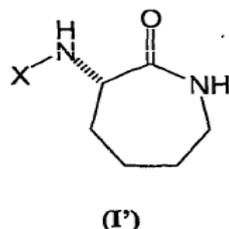
30 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino con un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20 (por ejemplo entre 5 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 9 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 18 átomos de carbono, entre 12 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 18 átomos de carbono, entre 14 y 18 átomos de carbono, entre 13 y 17 átomos de carbono);

o cada R^1 se selecciona independientemente de entre un radical flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, oxialquilo, amino, aminoalquilo, aminodialquilo; y

n es cualquier número entero comprendido entre 1 y m, siendo m el número máximo de sustituciones posibles en el grupo cíclico Y; o

alternativamente R¹ se selecciona de entre un radical peptídico que presenta entre 1 y 4 partes peptídicas unidas entre sí mediante enlaces peptídicos.

5 6. Compuesto de fórmula general (I'):



en la que X tiene el mismo significado anterior.

10 7. Compuestos, composiciones y utilidades de los compuestos de fórmula general (I) o (I'), o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el anillo o anillos de Y limitan los ángulos de enlace en el carbono α para que sean sustancialmente tetraédricos (es decir, enlaces híbridos sp³).

8. Utilización según la reivindicación 1, o composición farmacéutica según la reivindicación 3 o compuesto según la reivindicación 5, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- (S)-3-(ciclohexanocarbonil)aminocaprolactama;
- 15 - (S)-3-(1'-metilciclohexanocarbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(ciclohex-1'-enecarbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(*trans*-4'-pentilciclohexano-1-carbonilo)aminocaprolactama;
- (S)-3-(4'-pentil[2,2,2]bicyclooctano-1-carbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama;
- 20 - (S)-3-(1'-adamantanilmetanocarbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(3'-cloro-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(3',5'-dimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama;
- (S)-3-(3',5',7'-trimetil-1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama;

y análogos sulfonilo de los mismos;

25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Utilización según la reivindicación 1, o composición farmacéutica según la reivindicación 3 o compuesto según la reivindicación 5, en el que el compuesto es (S)-3-(1'-adamantanocarbonil)aminocaprolactama y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I') según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 8 y 9 en el que el trastorno inflamatorio se selecciona de entre el grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, trastornos vasculares, infección o replicación vírica, asma, osteoporosis (baja densidad mineral ósea), crecimiento tumoral, artritis reumatoide rechazo en el trasplante de órganos y/o funcionamiento retardado del injerto o del órgano, un trastorno **caracterizado por** un nivel elevado de TNF-α, soriasis, heridas cutáneas, trastornos provocados por parásitos intracelulares, alergias, la enfermedad de Alzheimer, depresión de la respuesta inmunitaria, esclerosis múltiple, ELA (esclerosis lateral amiotrófica), fibrosis y formación de adherencias.

35 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 8 o 9, o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 para utilizar en un método de tratamiento, mejora o profilaxis de los síntomas de una enfermedad inflamatoria (comprendiendo la reacción inflamatoria adversa a cualquier agente).

12. Compuestos, composiciones y utilizaciones de los compuestos de fórmula general (I) o (I'), o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sustituyente R¹ no es un grupo alquilo de cadena lineal.
- 5 13. Compuestos, composiciones y utilizaciones de los compuestos de fórmula general (I) o (I'), o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sustituyente R¹ es un grupo alquilo de cadena ramificada.
14. Compuestos, composiciones y utilizaciones de los compuestos de fórmula general (I) o (I'), o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sustituyente R¹ no es un grupo alquilo.

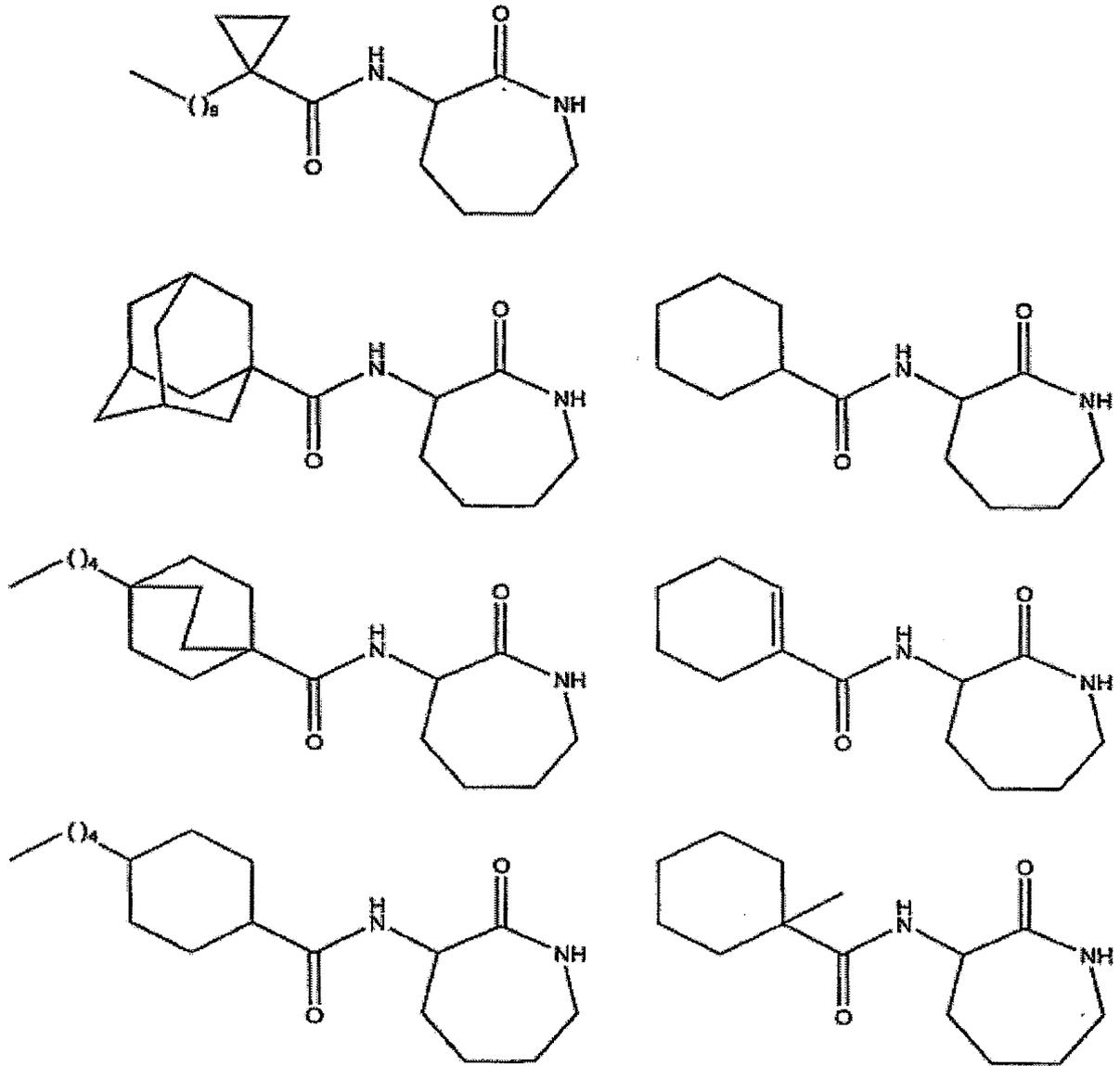


Figura 1