



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 377 881**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/452 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777795 .3**

96 Fecha de presentación : **14.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1904048**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54

Título: **Inhibidores de Glepp-1 en el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.**

30

Prioridad: **15.07.2005 EP 05106547**
08.08.2005 US 706365 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73

Titular/es: **MERCK SERONO S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72

Inventor/es: **Bombrun, Agnes;**
Hooft van Huijsduijnen, Rob;
Jorand-Lebrun, Catherine;
Vitte, Pierre-Alain y
Gerber, Patrick

74

Agente/Representante:
De Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 881 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

Inhibidores de Glepp-1 en el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con el uso de agentes inhibidores de Glepp-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

10 Antecedentes de la invención

Las proteínas tirosina fosfatasas (PTP) desempeñan un papel importante en la regulación de la fosforilación de proteínas y representan las contrapartidas de las quinasas. Entre las PTPs clásicas, hay dos tipos: (i) PTPs intracelulares y (ii) PTPs semejantes a receptores. La mayoría de las PTPs intracelulares contienen solamente un dominio catalítico, mientras que la mayoría de las enzimas semejantes a receptores contienen dos. El dominio catalítico consiste en aproximadamente 250 aminoácidos (Niels Peter Hundahl Moller *et al.* Protein tyrosine phosphatases (PTPs) as drug targets: Inhibitors of PTP-1B for the treatment of diabetes; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000)).

Se ha demostrado que las proteínas tirosina fosfatasas están implicadas en varios trastornos. Por ejemplo, PTP1B es en general contemplada como relacionada con la insulina transmisora de señales y por lo tanto se cree que está implicada en trastornos como la diabetes mellitus tipo II.

En *Nature*, Vol. 5, Enero 2005, Tomas Mustelin *et al* presentaron un resumen de lo que se sabe con respecto a las proteínas tirosina fosfatasas y la respuesta inmune: un ratón que tenía una mutación en SHP1 ha proporcionado el primer ejemplo de una enfermedad autoinmune provocada por un defecto en una PTP. Lo mismo es verdad para mutantes CD45 así como PEP (el ortólogo en ratón de LYP).

GLEPP-1 (también conocida como proteína glomerular epitelial 1, PTP-U2, PTPRO, PTP-oc, PTP-BK, PTP-Φ; n° de acceso U20489 al GenBank) fue descubierta como un gen cuya expresión en líneas celulares U937 de leucemia es sobre-expresada por un éster de forbol. El gen se expresa en macrófagos, riñón, cerebro (Seimiya y Tsuruo 1993) y células B (Aguiar, Yakushijin *et al.* 1999).

La proteína glomerular epitelial 1 (Glepp-1) es una tirosina fosfatasa receptora presente en la superficie de las células apicales del podocito glomerular. El podocito (célula epitelial visceral glomerular) es uno de los principales tipos celulares responsable del mantenimiento de la estructura y función del filtro glomerular. Agua, iones y pequeñas moléculas de la sangre cruzan fácilmente el filtro mientras que el paso de las proteínas sanguíneas de mayor tamaño (por ejemplo, albúmina) está minimizado. Glepp-1 tiene un único dominio transmembranal, un único dominio fosfatasa intracelular y un gran dominio extracelular que comprende unidades repetidas semejantes a fibronectina tipo III.

Los ratones mutantes de Glepp1 son sanos y viables. Estos animales sólo han sido estudiados respecto a la morfología y funcionalidad del riñón. Aunque se observaron cambios morfológicos sutiles, la funcionalidad del riñón en ratones mutantes es normal (Wharram, Goyal *et al.* 2000).

El trabajo con macrófagos muestra que la expresión de Glepp1 está regulada por CSF-1 (factor estimulante de colonias). Glepp1 desfosforila a la paxilina y se requiere para la motilidad celular (quimiotaxis y extravasación; Pixley, Lee *et al.* 1995; Pixley, Lee *et al.* 2001).

Trabajos recientes muestran que el gen de Glepp1 está con frecuencia hipermetilado y silenciado en los cánceres de pulmón y colon. (Mori, Yin *et al.* 2004; Motiwala, Kutay *et al.* 2004). Sin embargo, no se hace ninguna mención de incidencia acrecentada de tumores en los ratones sin Glepp1 (Wharram, Goyal *et al.* 2000).

55 Compendio de la invención

La presente invención está relacionada con el uso de un agente inhibidor de Glepp-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

60 Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos según la invención, y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que una definición expresamente indicada por otro lado proporcione una definición más amplia.

65 “Glepp-1” se refiere a proteína glomerular epitelial 1 y tiene los siguientes sinónimos: PTP-oc (conejo), PTPRO, PTP-U2, PTP-U2L, PTP-U2S, PTP-phi.

ES 2 377 881 T3

“Alquilo-C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

5 “Alquilo-C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-octilo, 3-octilo, isoctilo y semejantes.

10 “Alquilo-C₁-C₁₂” se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-octilo, 3-octilo, isoctilo, n-nonilo, 2-nonilo, 3-nonilo, 4-nonilo, isononilo, n-decilo, isodecilo, 2-decilo, 3-decilo, n-undecilo, n-dodecilo y semejantes.

15 “Alquilo-C₆-C₁₅” se refiere a grupos alquilo que tienen 6 a 15 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada mediante grupos tales como n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-octilo, 3-octilo, isoctilo, n-nonilo, 2-nonilo, 3-nonilo, 4-nonilo, isononilo, n-decilo, isodecilo, 2-decilo, 3-decilo, n-undecilo, n-dodecilo y semejantes.

20 “Alquilo-C₇-C₁₅” se refiere a grupos alquilo que tienen 7 a 15 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada mediante grupos tales como n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-octilo, 3-octilo, isoctilo, n-nonilo, 2-nonilo, 3-nonilo, 4-nonilo, isononilo, n-decilo, isodecilo, 2-decilo, 3-decilo, n-undecilo, n-dodecilo y semejantes.

25 “Alquilo-C₈-C₁₂” se refiere a grupos alquilo que tienen 8 a 12 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada mediante grupos tales como n-octilo, 2-etilhexilo, 2-octilo, 3-octilo, isoctilo, n-nonilo, 2-nonilo, 3-nonilo, 4-nonilo, isononilo, n-decilo, isodecilo, 2-decilo, 3-decilo, n-dodecilo y semejantes.

30 “Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p.ej., fenil) o múltiples anillos condensados (p.ej., naftilo). Los grupos ariilo preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

“Alquil-C₁-C₆ ariilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, que incluyen bencilo, fenetilo y similares.

35 “Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos condensados. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

45 “Alquil-C₁-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

50 “Alqueno-C₂-C₆” se refiere a grupos alqueno que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

“Alquenil-C₂-C₆ ariilo” se refiere a grupos alqueno-C₂-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, que incluyen 2-fenilvinilo y similares.

55 “Alquenil-C₂-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alqueno-C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

60 “Alqueno-C₂-C₁₂” se refiere a grupos alqueno que tienen preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂), una variedad de isómeros de butenilo, crotonilo, isopentenilo, y semejantes.

“Alqueno-C₂-C₁₅” se refiere a grupos alqueno que tienen preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono y que al tienen menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂), una variedad de isómeros de butenilo, crotonilo, isopentenilo, y semejantes.

65 “Alquinilo-C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, y los grupos alquinilo preferidos incluyen etenilo (-C CH), propargilo (-CH₂C CH) y similares.

ES 2 377 881 T3

“Alquinil-C₂-C₆ arilo” se refiere a grupos alquinilo-C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, que incluyen feniletinilo y similares.

5 “Alquinil-C₂-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alquinilo-C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen 2-tieniletinilo y similares.

10 “Alquinil-C₂-C₁₂” se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen 2 a 12 átomos de carbono y que al menos tienen 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), 6-heptinilo, 7-octinilo, 8-noninilo, y semejantes.

15 “Alquinil-C₂-C₁₅” se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen 2 a 15 átomos de carbono y que al menos tienen 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), 6-heptinilo, 7-octinilo, 8-noninilo, y semejantes.

20 “Cicloalquilo-C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (p.ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p.ej., norbornilo). Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

25 “Alquil-C₁-C₆ cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo, que incluyen ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.

30 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo-C₃-C₈ según la definición anterior, en el que 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NR, y R se define como hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

35 “Alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, que incluyen 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

40 “Ácido carboxílico” se refiere al grupo -C(O)OH.

45 “Alquil-C₁-C₆ carboxi” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, que incluyen 2-carboxietilo y similares.

50 “Acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

55 “Alquilo-C₁-C₆ acilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, que incluyen 2-acetiletilo y similares.

“Arl acilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, que incluyen 2-acetilfenilo y similares.

60 “Heteroaril acilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, que incluyen 2-acetilpiridilo y similares.

65 “(Hetero)cicloalquil-C₃-C₈ acilo” se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

“Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“Alquil-C₁-C₆ aciloxi” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, que incluyen 2-(acetiloxi)etilo y similares.

70 “Alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

75 “Alquil-C₁-C₆ alcoxi” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, que incluyen 2-etoxietilo y similares.

ES 2 377 881 T3

“Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

5

“Alquil-C₁-C₆ alcoxycarbonilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, que incluyen 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“Alquil-C₁-C₆ aminocarbonilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, que incluyen 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

“Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“Alquil-C₁-C₆ acilamino” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, que incluyen 2-(propionilamino)etilo y similares.

“Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil-C₁-C₆ ureido” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, que incluyen 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

“Carbamato” se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₁-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“Carbamato de alquilo-C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente carbamato.

“Amino” se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil-C₁-C₆ amino” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente amino, que incluyen 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

50

“Amonio” se refiere a un grupo -N+RR'R" cargado positivamente, en el que cada R, R', R" es independientemente “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil-C₁-C₆ amonio” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, que incluyen 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

60

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

“Sulfoniloxi” se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” sustituido con halógenos, p.ej., un grupo -OSO₂-CF₃, “alqueno-C₂-C₆”, “alquino-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquino-C₂-C₆ arilo”, “alquino-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

65

ES 2 377 881 T3

“Alquil-C₁-C₆ sulfoniloxi” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, que incluyen 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

5 “Sulfonilo” se refiere al grupo “-SO₂-R” en el que R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” sustituido con halógenos, p.ej., un grupo -OSO₂-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

10 “Alquil-C₁-C₆ sulfonilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilo, que incluyen 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

15 “Sulfino” se refiere a un grupo “-S(O)-R” en el que R se selecciona de H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” sustituido con halógenos, p.ej., un grupo -SO-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

20 “Alquil-C₁-C₆ sulfino” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfino, que incluyen 2-(metilsulfino)etilo y similares.

25 “Sulfano” se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” opcionalmente sustituido con halógenos, p.ej., un grupo -SO-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”. Los grupos sulfano preferidos incluyen metilsulfano, etilsulfano y similares.

30 “Alquil-C₁-C₆ sulfano” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfano, que incluyen 2-(etilsulfano)etilo y similares.

35 “Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NRSO₂-R’ en el que cada R, R’ incluye independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“Alquil-C₁-C₆ sulfonilamino” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, que incluyen 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

40 “Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-NRR’ en el que cada R, R’ incluye independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo-C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ arilo” o “alquil-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquil-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

45 “Alquil-C₁-C₆ aminosulfonilo” se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, que incluyen 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

50 “Sustituido o sin sustituir”: a menos que se limite por otro lado por la definición del sustituyente individual, los grupos indicados anteriormente, como “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo” etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo”, “amino”, “amonio”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “carbamato”, “arilo”, “heteroarilo”, “sulfino”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfano”, “halógeno”, “ácido carboxílico”, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. De forma alternativa, dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que los sustituyentes cercanos han experimentado el cierre del anillo, en particular cuando están implicados sustituyentes funcionales cercanos, por lo que forman, p.ej., lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, animales formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un intento de obtener un grupo protector.

60 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) especificados más adelante. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se restringen a, sales de adición de bases formadas por reacción de compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) con bases orgánicas o inorgánicas tales como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como los seleccionados en el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio), amoníaco, o con una alquil amina primaria, secundaria o terciaria. Se contempla que las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N’-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina, arginina, colina, lisina y similares están dentro del alcance de la presente invención.

También están comprendidas sales que se forman a partir de sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), así como sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alglínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poli-galacturónico.

“Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad dada a conocer en la presente memoria. El término “indirectamente” comprende también profármacos que pueden convertirse en la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o metabolismo. Dicho profármaco está constituido por el compuesto fármaco activo mismo y un grupo químico enmascarante. Tal grupo enmascarante puede ser un resto éster (obtenido, por ejemplo, enmascarando un ácido carboxílico o un resto hidroxilo de los compuestos de fórmula (I).

“Exceso enantiomérico (ee)” se refiere a los productos que se obtienen mediante una síntesis asimétrica, concretamente, una síntesis que implica materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva mediante la que se proporciona un excedente de un enantiómero del orden de al menos un 52% de ee.

Un “interferón” o “IFN”, como se usa aquí, pretende incluir cualquier molécula definida como tal en la bibliografía, que comprende, por ejemplo, cualquier tipo de IFNs mencionados en la sección anterior “Antecedentes de la invención”. En particular, IFN- α , IFN- β e IFN- γ están incluidos en la definición anterior. IFN- β es el IFN preferido según la presente invención. El IFN- β adecuado de acuerdo con la presente invención está disponible comercialmente, p.ej., como Rebif[®] (Serono), Avonex[®] (Biogen) o Betaferon[®] (Schering).

La expresión “interferón-beta (IFN-beta o IFN- β)”, como se usa aquí, pretende incluir el interferón de fibroblastos, en particular de origen humano, obtenido mediante el aislamiento a partir de líquidos biológicos, u obtenido mediante técnicas de ADN recombinante a partir de células hospedadoras procarióticas o eucarióticas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. Preferiblemente, IFN-beta pretende significar Interferón beta-1a recombinante.

El IFN- β adecuado de acuerdo con la presente invención está disponible comercialmente, p.ej., como Rebif[®] (Serono), Avonex[®] (Biogen) o Betaferon[®] (Schering). También se prefiere el uso de interferones de origen humano de acuerdo con la presente invención. El término interferón, como se usa aquí, pretende abarcar sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

Los compuestos usados en la presente invención también comprenden sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables y sus derivados farmacéuticamente activos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas del compuesto usado en la presente invención son sales de adición de bases formadas por reacción de compuestos con bases farmacéuticamente aceptables como N-metil-D-glucamina, trometamina, lisina, arginina, colina, sales de sodio, potasio o calcio de carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos.

La presente invención se refiere al uso de agentes inhibidores de Glepp-1 para el tratamiento de un trastorno autoinmune y/o inflamatorio solos o en combinación con otro fármaco que es activo en el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

Cualquier trastorno autoinmune y/o inflamatorio está comprendido por la presente invención. Los trastornos particulares comprendidos son: enfermedades inflamatorias de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, síndrome del intestino irritable debido a colitis por desviación, neuroinflamación incluyendo esclerosis múltiple; síndrome de Guillan Barré, polineuropatía inflamatoria crónica (CIPN), enfermedades del pulmón que incluyen el síndrome de distrés respiratorio agudo; enfermedades de las articulaciones y de los huesos que incluyen osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades del hígado que incluyen fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática crónica; enfermedades fibróticas que incluyen, lupus, glomeruloesclerosis, fibrosis de la piel por esclerosis sistémica, fibrosis post-radiación y fibrosis cística; patologías vasculares que incluyen aterosclerosis, cardiomiopatía e infarto de miocardio; restenosis; y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central que incluyen esclerosis amiotrófica lateral o trastornos inflamatorios de la piel que incluyen escleroderma y psoriasis.

En una realización, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunes, por ejemplo enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple, solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Un co-agente adecuado para el tratamiento de una enfermedad desmielinizante se selecciona de los siguientes compuestos:

- (a) Interferones, p.ej. interferones pegilados o sin pegilar, p.ej. administrados mediante las vías subcutánea, intramuscular u oral, preferiblemente interferón β ;

ES 2 377 881 T3

(b) Glatiramer, p.ej. en forma de acetato;

(c) Inmunosupresores con actividad antiproliferativa/antineoplásica opcional, p.ej. mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, o esteroides, p.ej. metilprednisolona, prednisona o dexametasona, o agentes secretores de esteroides, p.ej. ACTH;

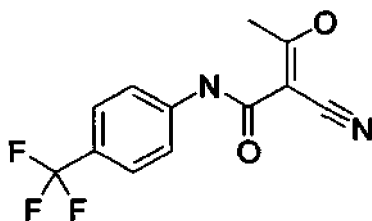
(d) Inhibidores de adenosina desaminasa, p.ej. Cladribina;

10 Inhibidores de la expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, p.ej. antagonistas de la integrina VLA $\alpha 4/\beta 1$ y/o de las integrinas $\alpha 4-\beta 7$, p.ej. natalizumab (ANTEGREN).

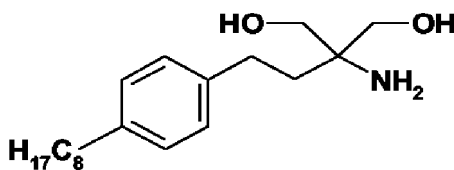
15 Rebif[®] (interferón- β recombinante) es el desarrollo más reciente en la terapia con interferón para la esclerosis múltiple (MS), y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif[®] es interferón (IFN)-beta 1a, producido a partir de líneas celulares mamíferas. Se estableció que el interferón beta-1a administrado de forma subcutánea tres veces por semana es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante-remite (RRMS). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo sobre el curso a largo plazo de la MS reduciendo el número y la gravedad de las recidivas, y reduciendo la carga de la enfermedad y la actividad de la enfermedad medidas mediante IRM. La dosificación de IFN-beta en el tratamiento de la MS recidivante-remite según la invención depende del tipo de IFN-beta usado.

A continuación se describen otros agentes anti-inflamatorios (en particular para enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple):

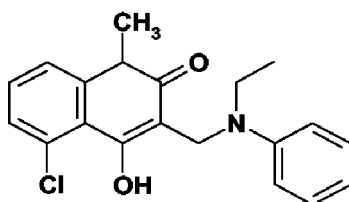
25 Un agente antiinflamatorio adicional es Teriflunomida, que se describe en el documento WO 02/080897.



40 Aún otro agente antiinflamatorio adicional es Fingolimod que se describe en los documentos EP-727.406 y WO 2004/028251.



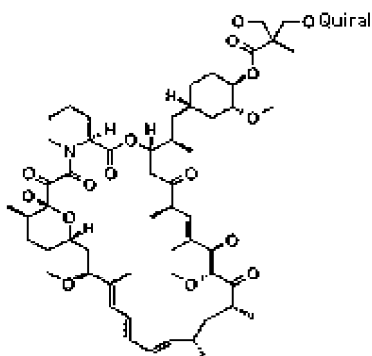
Otro agente antiinflamatorio adicional es Laquinimod, que se describe en el documento WO 99/55678.



65 Otro agente antiinflamatorio adicional es Tensirolimus, que se describe en el documento WO 02/28866.

ES 2 377 881 T3

5

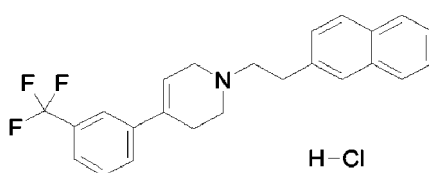


10

15

Otro agente antiinflamatorio adicional es Xaliproden, que se describe en el documento WO 98/48802.

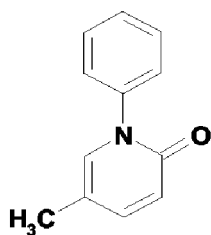
20



25

Otro agente antiinflamatorio adicional es Pirfenidona de Deskar, que se describe en el documento WO 03/068230.

30

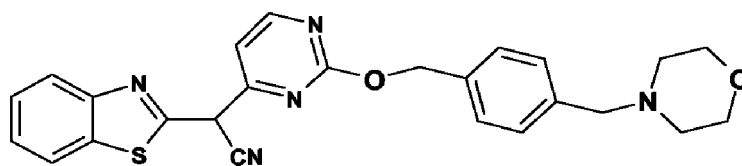


35

40

Otro agente antiinflamatorio adicional es el siguiente derivado de benzotiazol, que se describe en el documento WO 01/47920.

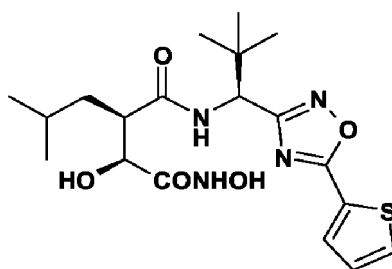
45



50

Otro agente antiinflamatorio adicional es el siguiente derivado de ácido hidroxámico, que se describe en el documento WO 03/070711.

55

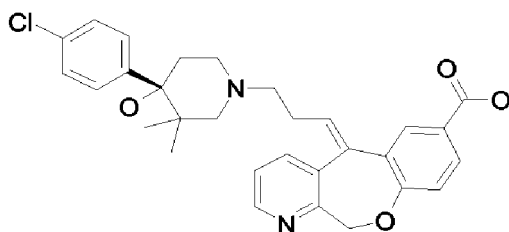


60

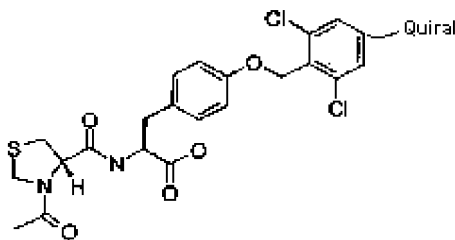
65

Aún otro agente antiinflamatorio adicional es MLN3897, que se describe en el documento WO2004/043965.

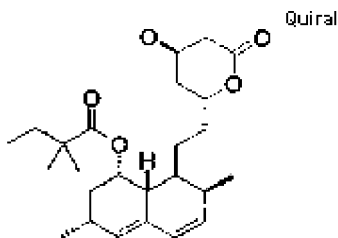
ES 2 377 881 T3



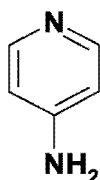
Aún otro agente antiinflamatorio adicional es CDP323, que se describe en el documento WO 99/67230.



Aún otro agente antiinflamatorio adicional es Simvastatina, que se describe en el documento WO 01/45698.

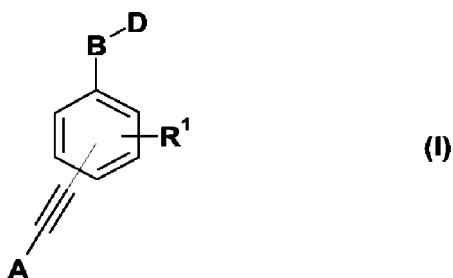


Aún otro agente antiinflamatorio adicional es Fampridina, que se describe en el documento US-5540938.



También están relacionados con agentes anti-inflamatorios los documentos WO 96/33181, WO 2004/080377, WO 03/032999, WO 03/59871 y WO 2005/007616.

En una primera realización, el agente inhibidor de Glepp-1 que puede usarse es un ácido carboxílico de fórmula (I):



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

ES 2 377 881 T3

Los compuestos según la fórmula (I) así como su preparación se describen en el documento WO 2005/097773.

Los sustituyentes A, B, D y R¹ dentro de la fórmula (I) se definen como sigue:

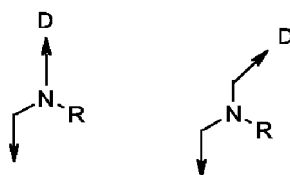
5 A se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquil-C₁-C₆ arilo, en una realización preferida A es alquil-C₄-C₆ arilo, y en particular n-butilfenilo.

R¹ se seleccionada del grupo que consiste en H, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halógeno.

10 En una realización específica R¹ es H.

B es una amina seleccionada del grupo que consiste en:

15



20

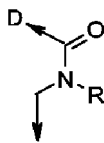
B1

B2

25

o una carboxamida seleccionada del grupo que consiste en:

30



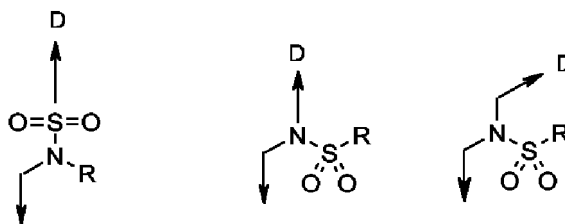
35

B3

40

o una sulfonamida seleccionada del grupo que consiste en:

45



50

B6

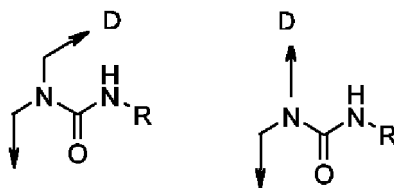
B7

B8

55

o un resto urea seleccionado del grupo que consiste en:

60

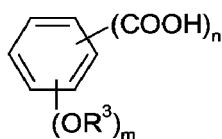


65

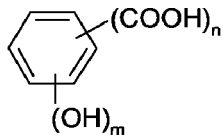
B9

B20

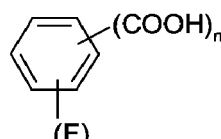
en las que D se selecciona del grupo que consiste en D1, D2, D3 a continuación



D1

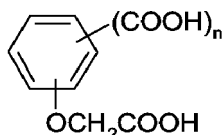


D2



D3

10 siendo m un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2 y siendo n un número entero seleccionado de 1 ó 2 y R³ es H o alquilo-C₁-C₆; o D4



D4

20 siendo n un número entero seleccionado de 0 ó 1, y

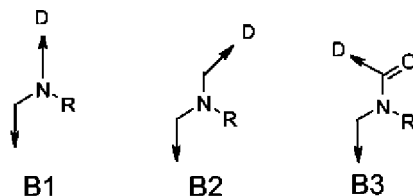
25 en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₂ o alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆ (que incluye éteres o poliéteres), alquil-C₁-C₆ amina, alquil-C₁-C₆ alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₈ saturado o insaturado, heterocicloalquilo, alquilo-C₁-C₆ arilo (por ejemplo, un grupo bencilo), alquilo-C₁-C₆ heteroarilo, alqueno-C₂-C₆ arilo, alqueno-C₂-C₆ heteroarilo, alquino-C₂-C₆ arilo. Alquino-C₂-C₆ heteroarilo, alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo, alquilo-C₁-C₆ heterocicloalquilo, alqueno-C₂-C₆ cicloalquilo, alqueno-C₂-C₆ heterocicloalquilo, alquino-C₂-C₆ cicloalquilo, alquino-C₂-C₆ heterocicloalquilo.

30 Los restos arilo o heteroarilo en R y A incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, benzo(1,2,5)oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzopirimidinilo, benzodioxolilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirimidilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, quinolino, isoquinolino, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolino, purinilo, pteridinilo, xantenilo, benzoquinolino, oxolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, 2H-benzo[d]1,3-dioxolenilo, indanilo, imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,2,5-oxadiazolidinilo, 1,3,4-oxadiazolidinilo o isoxazolidinilo.

35 En una realización específica, los restos arilo o heteroarilo son: fenilo, piridilo, pirazolilo, benzodioxolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo.

40 Los restos cicloalquilo en R y A incluyen en particular grupos ciclopentilo o ciclohexilo.

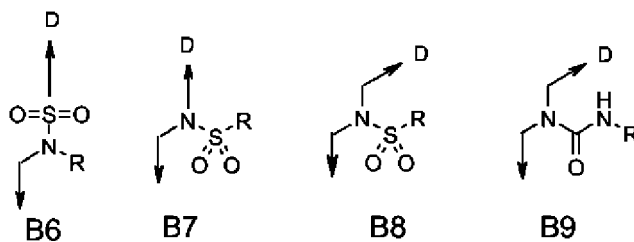
Otra realización específica consiste en un ácido carboxílico de fórmula (I), en la que B es cualquiera de:



B1

B2

B3



B6

B7

B8

B9

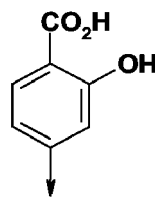
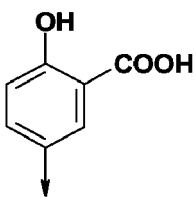
60 y en una realización preferida B es B1 o B2 o B3.

ES 2 377 881 T3

En otra realización específica según la fórmula (I) B es B20.

Otra realización específica consiste en un ácido carboxílico de fórmula (I), en la que D es cualquiera de:

5

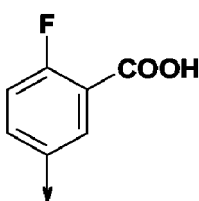


10

15

En otra realización específica D es

20



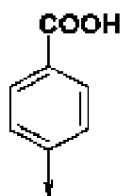
25

En aún otra realización específica R es un alquilo-C₄-C₆, por ejemplo un grupo hexilo.

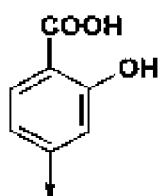
30

Los compuestos preferidos de la invención son los de fórmula (I), en la que A es un grupo fenilo sustituido por un alquilo-C₁-C₄; B es cualquiera de B1, B2, B3; R es un alquilo-C₄-C₆ sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, un alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo un metilo sustituido por cicloalquilo-C₃-C₈ como un resto ciclopentilo o un resto ciclopropilo); y D es

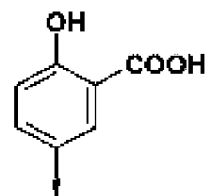
35



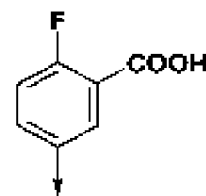
o



o



o

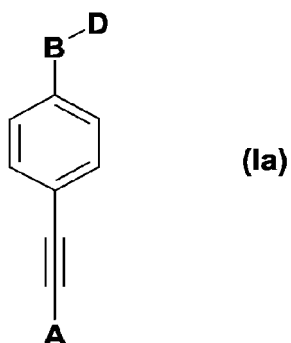


40

45

Otra realización específica está relacionada con compuestos de fórmula (Ia) en la que el sustituyente etinil-A está en la posición para como figura a continuación:

50



55

60

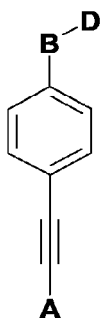
65

Una realización específica consiste en un ácido carboxílico de fórmula (Ia) en la que A es un resto arilo, en particular un grupo fenilo sustituido o sin sustituir. Un fenilo específico sería un fenilo que está sustituido por un alquilo-C₁-C₈, más preferiblemente por un alquilo-C₁-C₄, por ejemplo un butilo.

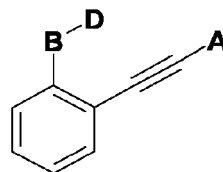
ES 2 377 881 T3

Otra realización específica está relacionada con compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) en las que el sustituyente etinil-A está en la posición para u orto como figura a continuación

5



(Ib)



(Ic)

10

15

20

en las que A es un alquilo-C₁-C₆ arilo; B es B1, B3; R y D son como se definieron anteriormente.

25

Los agentes inhibidores específicos de Glepp-1 según la fórmula (I) se seleccionan del grupo de:

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]-2-hidroxibenzoico.

30

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 4-([4-[(4-butilfenil)etinil]bencil][2-(4-clorofenil)etil]amino)metilbenzoico.

35

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-fenilopropil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(1-naftilmetil)amino]-2-hidroxibenzoico.

40

Ácido 5-((4-terc-butilbencil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 2-fluoro-5-{hexil[4-(feniletinil)bencil]amino}benzoico.

45

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(ciclopentilmetil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3,3-dimetilbutil)amino]-2-fluorobenzoico.

50

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(etil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-(hexil{4-[(4-propilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

55

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(pentil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(metil)amino]-2-fluorobenzoico.

60

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(ciclopropilmetil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{butil[4-(feniletinil)bencil]amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 2-fluoro-5-[[4-(feniletinil)bencil](propil)amino]benzoico.

65

Ácido 2-fluoro-5-(hexil{4-[(4-propilfenil)etinil]bencil}amino)benzoico.

ES 2 377 881 T3

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}[(2-carboxiciclopropil)metil]amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-etilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino}-2-fluorobenzoico.

5 Ácido 5-{{4-[(4-terc-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(isobutil)amino}-2-fluorobenzoico.

10 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]carbonil}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]benzoil}(hexil)amino]metil}-2-hidroxibenzoico.

15 Ácido 5-{{2-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]carbonil}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]carbonil}-2-fluorobenzoico.

20 Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(ciclohexilcarbonil)amino}-2-hidroxibenzoico.

25 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexanoil)amino}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((4-terc-butilbenzoil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((bifenilo-4-ilcarbonil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

30 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3,3-dimetilbutanoil)amino}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

35 Ácido 5-((benciloxi)acetil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(4-hexilbenzoil)amino}-2-hidroxibenzoico.

40 Ácido 5-((1-benzotien-2-ilcarbonil){4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexanoil)amino]metil}-2-hidroxibenzoico.

45 Ácido (4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexanoil)amino]metil}fenoxi)acético.

Ácido 8-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico.

50 Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino]metil}-benzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino}-2-fluorobenzoico.

55 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3,3-dimetilbutanoil)amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(ciclohexilcarbonil)amino}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexanoil)amino}-2-hidroxibenzoico.

60 Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 4-{{4-[(4-terc-butilfenil)etinil]bencil}}(3-ciclopentilpropanoil)amino)-2-hidroxibenzoico.

65 Ácido 4-((3-ciclopentilpropanoil){4-[(4-propilfenil)etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino]metil}-2-hidroxibenzoico.

ES 2 377 881 T3

Otro aspecto de la presente invención consiste en el uso de un agente inhibidor de Glepp-1 para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

5 Aún otro aspecto de la presente invención consiste en agentes inhibidores de Glepp-1 para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

Los agentes inhibidores de Glepp pueden identificarse mediante métodos de ensayo descritos más adelante (El ensayo de enlace a Glepp-1 (ensayo *in vitro*)).

10 Cuando se emplean como fármacos, los agentes inhibidores de Glepp-1 de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es consciente de una variedad completa de tales compuestos vehículo, diluyente o excipiente adecuados para formular una composición farmacéutica.

15 Dichas composiciones pueden prepararse de manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva; La cantidad del compuesto administrada realmente será determinada típicamente por un médico a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

20 Los compuestos de la invención, junto con un coadyuvante, portador, diluyente o excipiente empleado convencionalmente, pueden disponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todas para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo compatible con el intervalo de dosificación diario que se pretende emplear.

25 Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse por una variedad de vías, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Sin embargo, más habitualmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación individual típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el ácido carboxílico según la invención es habitualmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y compuestos auxiliares de procesado útiles para formar la forma de dosificación deseada.

30 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, aromas y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja.

35 Las composiciones inyectables están basadas típicamente en una disolución salina estéril inyectable, una disolución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, en tales composiciones los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) son típicamente componentes minoritarios, que frecuentemente varían entre 0,05 a 10% en peso siendo los restantes el vehículo inyectable y semejantes.

40 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral o inyectables son meramente representativos. En la parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, se muestran otros materiales así como técnicas de procesado y semejantes, los cuales se incorporan a la presente memoria por referencia.

45 Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. Puede encontrarse también una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

ES 2 377 881 T3

Ejemplo 1

Ensayos biológicos

5 En lo que sigue se presentará un ensayo que permite la identificación de agentes inhibidores de Glepp-1. Asimismo, se presentarán ejemplos de ensayo que soportan el efecto anti-inflamatorio de los agentes inhibidores de Glepp-1.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) pueden someterse a los siguientes ensayos:

- 10 (1) Ensayo de enlace a Glepp-1 (*in vitro*).
- (2) Ensayo(s) *in vitro*: efecto funcional celular. Efecto sobre la quimiotaxis inducida por MCP-1 sobre células THP-1.
- 15 (3) Reclutamiento de linfocitos por tioglicolato (modelo de inflamación *in vivo*).
- (4) Artritis inducida por el colágeno (CIA) en ratones (modelo de inflamación *in vivo*).
- (5) Hipersensibilidad al contacto (CHS es un modelo de inflamación de la piel mediado por células T).
- 20 (6) EAE (modelo *in vivo* model para MS).
- (7) Colitis ulcerosa.

25 (1) *Ensayo de enlace a Glepp-1 (ensayo in vitro)*

Los ensayos para la determinación de la actividad inhibidora de las PTP de los compuestos de ensayo son bien conocidos para un experto en la técnica. Un ejemplo de tal ensayo se describe a continuación:

30 El ensayo de enzimas PTP tiene como objetivo determinar la extensión de la inhibición de Glepp-1 en presencia de un compuesto de ensayo. La inhibición se ilustra mediante los valores IC_{50} que denotan la concentración de compuesto de ensayo necesaria para conseguir una inhibición de Glepp-1 de 50% usando la siguiente concentración del sustrato DiFMUP de Glepp-1:

35 - 30 μ M DiFMUP para GLEPP-1.

40 a) *Clonación de PTPs*

La clonación y expresión del dominio catalítico de, por ejemplo, Glepp-1, puede realizarse como se describe en S. Wächli *et al.*: *J. Biol. Chem.* 2000, 275(13), pp 9792-9796.

45 b) *Materiales y métodos*

El ensayo de DiFMUP permite seguir la desfosforilación de DiFMUP (fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo) - el cual es el sustrato de Glepp-1 - mediada por Glepp-1 en su producto estable de hidrólisis, es decir DiFMU (6,8-difluoro-7-hidroxi cumarina). Debido a su pKa bastante bajo y a su alto rendimiento cuántico, DiFMU permite medir con una gran sensibilidad tanto las actividades de la fosfatasa ácida como de la alcalina.

50 Los ensayos se realizaron en un formato de placa de 96 pocillos, usando como enzima el núcleo catalítico de una Glepp-1 recombinante de ser humano y fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP, Molecular Probes, D-6567) como sustrato. Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO 100% en una concentración de 2 mM. Las subsiguientes diluciones de los compuestos de ensayo (para dar una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001 μ M) se realizaron manualmente en DMSO al 60%. Se distribuyeron 8 μ L de compuesto o vehículo diluido (DMSO al 60% = testigo) en una placa negra Costar de 96 pocillos. Pueden añadirse 42 μ L de enzima Glepp-1 recombinante de ser humano diluidos en disolución de ensayo amortiguadora del pH (Tris HCl 20 mM pH 7,5, IGEPAL CA-630 al 0,01%, etilendiamintetraacético 0,1 mM, DL-Ditiotreitol 1 mM) a las diluciones de compuesto o vehículo (distribuidas en una placa negra Costar de 96 pocillos), seguidos por 50 μ L de DiFMUP diluido en la disolución de ensayo amortiguadora del pH. La reacción se mantuvo durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de leer la intensidad de la fluorescencia (integral o intensidad) en un espectrofluorímetro Perkin-Elmer Victor 2 (la excitación de 6,8-difluoro-7-hidroxi cumarina es la 355 nm, la emisión a 460 nm, durante 0,1 s). El porcentaje de inhibición se determina midiendo la fluorescencia relativa en ausencia de un compuesto de ensayo (agente inhibidor de PTP), es decir con el disolvente solo (DMSO al 5%). Los valores IC_{50} de la inhibición se determinaron por triplicado.

65 Los compuestos ensayados según la fórmula (I) exhibieron una inhibición (ilustrada por los valores IC_{50}) con respecto a Glepp-1 de preferiblemente menos que 20 μ M, más preferiblemente menos que 5 μ M.

ES 2 377 881 T3

TABLA 1

Valores IC₅₀ para los compuestos de ensayo (agentes inhibidores de Glepp-1)

Agente inhibidor de Glepp-1 (compuesto de ensayo)	Inhibición (IC ₅₀)
(4E)-4-[(5-bromo-2-furil)metileno]-1-(4-yodofenil)pirazolidina-3,5-diona	<1 μM
4-ciano-N-(4-[(2Z)-2-(5-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)hidrazino]carbonil}fenil)benzamida	<1 μM
Ácido {4-[(4-hexilfenil)etinil]bencil}-[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético;	<1 μM
Ácido 5-((4-dec-1-inilbencil){(2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoil}amino)-2-hidroxibenzoico	<1 μM
Ácido (4-[[[(2-{4-[(octilamino)carbonil]fenil}-1,3-tiazol-4-il)metil](3-fenilpropanoil)amino]metil}fenoxi]acético	<1 μM
Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]-2-hidroxibenzoico	<1 μM
Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexil)amino]carbonil]-2-hidroxibenzoico	<1 μM

(2) *Ensayo(s) in vitro: efecto funcional celular. Quimiotaxis in vitro*

El ensayo se realizó como sigue: después de mantener en estado de inanición a las células THP1 en un medio exento de suero durante 3 horas, 10⁷ células/mL en medio que contenía BSA al 0,5%, y agentes inhibidores, cuando estaba indicado. Se aplicaron 100 μL de células a la cámara superior (placas transpocillo de 5 μm de tamaño de poro, COSTAR, Nueva York) y a la cámara inferior se añadieron 600 μL de medio que contenía MCP-1/CCL2, en ausencia o presencia de compuestos de ensayo.

Después de incubar a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 horas, las células que pasaron por la membrana se recogieron y contaron en un equipo Beckman Coulter® AcT 5diff™.

Los compuestos de ensayo (ácido{4-[(4-hexilfenil)-etinil]bencil}[4-(trifluorometil)-bencil]amino)-(oxo)acético, ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etini]bencil}-(hexil)amino]-2-hidroxibenzoico, ácido 5-[[4-[(4-butil-fenil)etini]bencil}(hexil)amino]carbonil]-2-hidroxibenzoico) bloquean la quimiotaxis de los linfocitos con EC50 entre 1 y 15 uM.

Quimiotaxis in vitro usando monocitos de ser humano:

El ensayo se realizó como sigue:

Material:

Medio (RPMI 1640 sin rojo de fenol), que contenía L-glutamina, DMSO al 0,3% y suero de ternero fetal al 2%.

Placas filtrantes de 96 pocillos (Neuro Probe Inc, ChemoTX n° 101-5) con un tamaño de poro de 5 micrómetros.

Placas embudo de 96 pocillos (Neuro Probe Inc, FP1).

Placas de lectura negras de 96 pocillos (Costar n° 3915).

Quimioquina (MCP-1, R&D systems), uso a 1 micromolar.

Kit CyQUANT para el ensayo de proliferación celular (Molecular Probe Inc. n° C7026).

Revestimientos de placa leucocitaria para la preparación de monocitos por clasificación MACS.

Kit de purificación autoMACS® (Miltenyi Biotec n° 130-091-153).

ES 2 377 881 T3

Método:

- 5 ■ Se preparan monocitos a partir de un único revestimiento de placa leucocitaria por agotamiento negativo usando el kit de clasificación magnética celular autoMACS® para la preparación de monocitos “vírgenes”.
- Se incuban los monocitos (1 X 10⁶ células/mL) con compuestos de ensayo para escoger la o las concentraciones durante 20 minutos a 37°C.
- 10 ■ Se prepara la placa para quimiotaxis: se añade la quimioquina a las cámaras inferiores de los pocillos de quimiotaxis (durante este tiempo es aconsejable colocar el filtro en un lado, dentro de la cubierta de la placa, y evitar tocar el filtro).
- 15 ■ Se añaden los compuestos de ensayo, cuando sea apropiado, a las cámaras inferiores de los pocillos de quimiotaxis con la quimioquina (N.B. los compuestos están así presentes tanto en las cámaras superiores como en las inferiores durante la quimiotaxis).
- Se distribuyen los monocitos (20.000 células por pocillo en un volumen total de 20 microlitros) sobre la parte superior del filtro de la placa teniendo cuidado de evitar burbujas de aire. Se reemplaza la tapa de la placa.
- 20 ■ Se incuba a 37°C durante 2 horas.
- Se separa cuidadosamente la placa del incubador y se retira la tapa. Se lava el filtro con 10 mL de PBS con el fin de eliminar las células que no han migrado. Esto se consigue usando una pipeta de 10 mL e inclinando la placa 45°. Sin tocar el filtro en sí mismo, se deja que la PBS fluya por el filtro golpeando la punta de la pipeta suavemente contra el borde metálico.
- 25 ■ Se transfieren las células migradas desde la placa de trans migración a una placa negra de lectura con la ayuda del montaje de embudo y centrifugando a 2000 rpm durante 2 minutos.
- 30 ■ Se coloca una cubierta adhesiva de placa sobre las placas y se dejan a -80°C durante toda la noche.
- El siguiente día, se descongelan las placas y se añade CyQUANT.
- Se leen las placas en un equipo Wallac Victor Fluorescent Counter (excitación a 480 nm, emisión a 520 nm).

35

(3) Reclutamiento de linfocitos mediante tioglicolato (modelo de inflamación *in vivo*)

40 El objetivo del siguiente ensayo es determinar el efecto anti-inflamatorio de agentes inhibidores de Glepp-1 en un modelo de reclutamiento de linfocitos mediante una exposición de ratones a tioglicolato (es decir, un agente inflamatorio), *in vivo*.

El ensayo se realizó como sigue:

45 Se usaron un total de 6 ratones C*H (criados en Janvier aproximadamente 8-9 semanas; obtenidas en IFFACREDO, l'Arbreste, France). Se formaron 2 grupos, consistiendo cada uno en 6 animales:

- 50 ■ Grupo 1: A los animales se les administró (*por os*) una dosis de 30 mg/kg de dexametasona (testigo positivo).
- Grupo 2: A los animales se les administró (*por os*) una dosis de 30 mg/kg de agente inhibidor de Glepp-1 solubilizado en el vehículo.
- Grupo 3: Testigo negativo (vehículo).
- 55 ■ Grupo 4: Engaño o línea base: los animales recibieron el vehículo de GLEPP y disolución salina (“vehículo” de tioglicolato).

60 Protocolo experimental:

Se mantuvieron en ayuno ratones C3H hembra de 8-9 semanas de edad durante 18 horas. 15 minutos antes de la inyección intraperitoneal de tioglicolato (1,5%, 40 mL/kg), los ratones se trataron oralmente con un agente inhibidor de Glepp-1. Los ratones testigo recibieron CMC/Tween como vehículo (10 mL/kg). A continuación, los ratones fueron sacrificados por inhalación de CO₂ y la cavidad peritoneal se lavó dos veces con 5 mL de PBS/EDTA 1 mM enfriada en hielo. Los lavados se hicieron 4 h ó 48 h después del desafío con tioglicolato para evaluar el reclutamiento de neutrófilos o macrófagos, respectivamente. Las células blancas de la sangre (neutrófilos, linfocitos o macrófagos) se contaron usando un equipo Beckman Coulter® AcT 5diff™. Como fármaco de referencia se usó dexametasona.

ES 2 377 881 T3

TABLA 2

Reducción de neutrófilos, linfocitos y macrófagos en sangre (ratones) tras el tratamiento con un agente inhibidor de Glepp-1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto de ensayo Agente inhibidor de Glepp-1	Animal es por grupo	Disminuci ón de neutrófilo s en la sangre	± SEM	Disminuc ión de linfocitos en la sangre	± SEM	Disminuci ón de macrófago s en la sangre	± SEM
Ácido $\{4-[(4-$ hexilfenil)etinil] bencil}[4- (trifluorometil)bencil]ami no)-(oxo)acético	8	27	5	29	5	27	7
Ácido 5- $\{4-[(4-$ butilfenil)etinil]bencil}(h exil)amino]-2- hidroxibenzoico	8	44	4	47	4	50	8
Ácido 5- $\{4-[(4-$ butilfenil)etinil] bencil}(hexil)amino] carbonil}-2-hidroxi- benzoico	8	41	8	41	5	62	3
Ácido ([1-(3-clorofenil)- 1-metiletil]{4-[(4- hexilfenil)etinil] bencil}amino)(oxo) acético	8	25	8	39	4	52	12

ES 2 377 881 T3

Compuesto de ensayo	Animal es por grupo	Disminuci ón de neutrófilos en la sangre	± SEM	Disminuc ión de linfocitos en la sangre	± SEM	Disminuci ón de macrófagos en la sangre	± SEM
Ácido {{4-(11-fluoroundec-1-in-1-il)bencil}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético	8	16	19	24	12	36	8
Ácido {{4-[(4-hexilfenil)etinil]fenilo}[4-(trifluorometil)bencil]amino}(oxo)acético	8	15	7	21	9	32	8
Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil](hexil)amino]-2-hidroxi benzoico	8	45	3	23	8	65	9
Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil](ciclopentilmetil)amino]-2-fluorobenzoico	8	36	9	23	4	37	4
Ácido 2-fluoro-5-(hexil{4-[(4-propilfenil)etinil]bencil}amino)benzoico	8	-6	9	4	8	26	7
Ácido 5-[[4-[(4-terc-butilfenil)etinil]bencil](hexil)amino]-2-fluorobenzoico	8	36	7	13	12	42	9
Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]fenilo}(hexil)amino]metil]-2-fluorobenzoico	8	28	8	8	8	32	2

(SEM = Error estándar de la media)

(4) Artritis inducida por colágeno (CIA) en ratones (modelo de inflamación *in vivo*)

El siguiente ensayo tiene por objeto determinar el efecto anti-inflamatorio de agentes inhibidores de Glepp-1 en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones, *in vivo*.

El ensayo se realizó como sigue:

La inducción de poliartritis crónica en ciertas razas de roedores puede provocarse mediante dos inyecciones de colágeno heterólogo tipo II (artritis inducida por colágeno; CIA) cuando se mezcla con un aceite auxiliar (1-3). La artritis inducida por colágeno (CIA) se contempla como un modelo animal validado de artritis reumatoide. En este

ES 2 377 881 T3

modelo, se provoca un artritis periférica crónica por inyección intradérmica en ratas o ratones de colágeno homólogo o heterólogo (bovino, pollo) tipo II (CFT) en un compuesto auxiliar. En roedores, se ha mostrado que la susceptibilidad a CIA es principalmente controlada por los genes MHC. Se ha acumulado evidencia de que CIA depende de la activación de las células T, que incluye la respuesta proliferativa de células T a CII de ratón en ratones inmunizados, la transferencia adoptiva con éxito de la enfermedad con células de bazo inmunes, y la resistencia de animales atímicos a la inducción de la patología (1-2).

Animales: Ratones; Raza: DBA/1j (Charles River, Calco, Italia); Sexo: Macho; Edad: 8 a 9 semanas.

Aclimatación: mínimo de cinco días en el alojamiento de animales de laboratorio en el que se realizará el experimento.

Alojamiento y alimentación: los ratones se mantendrán en condiciones normales de laboratorio (exentos de patógenos no específicos) con comida y agua a voluntad.

Inducción de CIA:

Puede inducirse CIA murina tipo II como se describe en otro lugar (4-5). Los fármacos testigo positivo tales como la dexametasona y los agentes inhibidores específicos de TNF-alpha son igualmente efectivos en la artritis inducida por colágeno tipo II en pollos y bovinos. Brevemente, el CII de pollo se disuelve en ácido acético 0,01 M en una concentración de 2 mg/mL agitando durante toda la noche a 4°C. Se prepara CFA añadiendo Mycobacterium tuberculosis H37Ra (Difco, Detroit, MI) en una concentración de 5 mg/mL. Antes de la inyección, los CII se emulsionaron con un volumen igual de CFA.

Para inducir CIA, a los ratones se les inyectó intradérmicamente en la base de la cola con 100 uL de una emulsión que contenía 100 ug de CII. El día 21, se administró una segunda inyección de CII en CFA.

Tratamiento terapéutico:

Para la parte terapéutica del estudio se crean 5 grupos de ratones con animales que presentaban una puntuación clínica ≥ 1 y que se trataron durante 10 días como sigue:

- Grupo 1: compuesto de ensayo a 15 mg/kg p.o. dos veces por día.
- Grupo 2: compuesto de ensayo a 30 mg/kg p.o. dos veces por día.
- Grupo 3: compuesto de ensayo a 45 mg/kg p.o. dos veces por día.
- Grupo 4: ratones tratados con vehículo (Methocel A4M 0,5%/Tween-20 0,25% en agua).
- Grupo 5: dexametasona, 0,3 mg/kg como grupo testigo positivo.

Cada grupo consiste en 10 ratones. Los animales se sacrificarán después del último día de tratamiento.

Evaluación clínica de CIA: los ratones se evalúan diariamente respecto la artritis según un sistema macroscópico de puntuación (3-4): 0 = ningún signo de artritis; 1 = hinchamiento y/o enrojecimiento de la pata o 1 dedo; 2 - implicación de 2 articulaciones; 3 = implicación de > 2 articulaciones, y 4 = artritis grave de la toda la pata t todos los dedos. Se calcula un índice de artritis para cada ratón sumando las puntuaciones de las patas individuales.

La gravedad clínica se determina cuantificando cambios en el volumen de las patas. Para cuantificar el volumen de ambas patas traseras se usará la pletismometría.

Evaluación del daño por artritis: los ratones se sacrifican en día 28 después de la inmunización. Se recoge sangre por punción intracardiaca y se separan las patas y las rodillas y se fijan en formalina al 10% para el examen histológico por un observador que desconoce el régimen de tratamiento de los ratones. Los cambios histológicos se examinan por microscopia tanto de las patas como de las rodillas fijadas con formalina. Las patas se recortan colocadas en una disolución descalcificante durante 24 horas, incrustadas en parafinas, se seccionan a 5 mcm, se tiñen con hematoxilina y eosina y se estudian usando microscopia de luz (4-5).

Se usan los siguientes criterios morfológicos: 0 = ningún daño; 1 = edema; 2 = presencia de células inflamatorias, y 3 = reabsorción del hueso (4-5).

La evaluación histológica de la erosión articular del cartílago se realiza mediante tinción con eosina hematoxilina usando los mismos criterios para evaluar con tinción con safranina, como se describe a continuación.

ES 2 377 881 T3

Erosión del cartílago articular: la evaluación se basa en una puntuación numérica, que aumenta con la gravedad y extensión de la lesión. Estos números se refieren a la evaluación global de la sección total:

- 0 = sin erosión; cartílago articular intacto
5 1-2 = erosión localizada del cartílago articular
3 = erosiones más extendidas del cartílago articular
10 4 = destrucción difusa y masiva del cartílago articular.

Los parámetros histológicos se miden en todos los grupos de ratones tratados profilácticamente.

15 *Toma de muestra de sangre:*

En el caso de resultados paliativos durante el período de observaciones clínicas, se extrajeron muestras de sangre de cada animal (antes del sacrificio) de los grupos tratados dos horas después del último tratamiento.

20 (5) *Hipersensibilidad al contacto (CHS es un modelo de inflamación de la piel mediado por células T)*

El siguiente ensayo tiene como objeto determinar el efecto anti-inflamatorio de agentes inhibidores de Glepp-1 en un modelo de inflamación de la piel en ratones, *in vivo*.

25 El ensayo se realizó como sigue:

Material:

- 30 ■ Ratones hembra Balb/C entre 8 semanas y 12 semanas de edad.
■ Disolvente: Mezcla acetona/aceite de oliva (4:1).
35 ■ Hapteno: DNFB (Dinitrofluorobenceno, Sigma no D 1529).
■ Disolución sensibilizadora: DNFB al 0,5% en disolvente, recién preparada.
■ Disolución de desafío: DNFB al 0,2% en disolvente, recién preparada.
40 ■ Calibre (Mitutpyo, Urdorf, Switzerland).
■ Isoflurano.

45 *Métodos:*

Día 0: sensibilización de CHS:

50 Para la inducción de CHS, se pintan grupos de 72 ratones en la espalda afeitada una vez con 35 μ L de DNFB al 0,5% en acetona/aceite de oliva (4:1). 6 ratones sirven como testigo negativo (animales no sensibilizados).

Día 5: elicitación de CHS:

55 Los animales sensibilizados y no sensibilizados se desafían (CH) el día +5 aplicando 10 μ L de DNFB al 0,2% en acetona/aceite de oliva (4:1) en cada lado de la oreja derecha. Como testigo, la oreja izquierda se pintará con una cantidad idéntica del vehículo del hapteno.

- 60 1. n = 12 Dosificado con Methocel A4M 0,5%/Tween-20 0,25% en dH₂O p.o. 1 h antes de CH.
2. n = 12 Dosificado con 1 mg/kg de compuesto de ensayo p.o. 1 h antes de CH.
3. n = 12 Dosificado con 3 mg/kg de compuesto de ensayo p.o. 1 h antes de CH.
65 4. n = 12 Dosificado con 10 mg/kg de compuesto de ensayo p.o. 1 h antes de CH.
5. n = 12 Dosificado con 30 mg/kg de compuesto de ensayo p.o. 1 h antes de CH.
6. n = 12 Dosificado con 1 mg/kg de metotrexato s.c. 1 hora antes de CH.

ES 2 377 881 T3

Las orejas derechas se separaron parcialmente y se fijaron en formalina y se fijaron parcialmente en nitrógeno líquido (para la determinación de citoquinas).

5 *Día 6: evaluación del hinchamiento de las orejas (lectura básica):*

El espesor de la oreja de ambas orejas se mide en tres puntos de cada una y el hinchamiento de las orejas se evalúa según la fórmula:

10
$$[(T_n - T_5)\text{oreja derecha}] - [(T_n - T_5)\text{oreja izquierda}]$$

en la que T_n y T_5 representan valores del espesor medio de las orejas en día n de la investigación y el día 5 antes del desafío, respectivamente.

15

(6) *EAE (modelo in vivo de MS)*

20 El siguiente ensayo tiene por objeto determinar el efecto anti-inflamatorio de agentes inhibidores de Glepp-1 en un modelo de EAE, *in vivo*.

El ensayo se realizó como sigue:

25 El efecto del tratamiento preventivo de un agente inhibidor de GLEPP en una EAE (encefalomielitis experimental autoinmune) crónica de ratón.

Materiales:

30 Ratones: la colonia C57 BL/6N fue suministrada por Charles River Italia (Calco, Lecco, Italia).

Con aclimatación: Al menos 5 días antes de que se inicie el estudio. En este período los animales fueron observados diariamente para averiguar su aptitud para el estudio.

35 Edad de aproximadamente 8 semanas; 18-22 g.

Alojamiento:

40 - 10 animales/jaula en habitaciones con aire acondicionado.

- Temperatura: $22^{\circ}\text{C} \pm 2$.

45 - humedad relativa: $55\% \pm 10$.

- Cambios de aire: aproximadamente 15-20/hora filtrado por HEPA 99,99%.

- Luz: ciclo de 12 horas (7 a.m. - -7 p.m.).

50 - Jaula: jaula Makrolon® de 42,5x26,6x15h cada una equipada con una rejilla de acero inoxidable para alimentar por la cubierta. Sobre el fondo de la jaula está inserta una parrilla. Los residuos que caen por la parrilla al fondo de la jaula se retiran periódicamente para su vertido.

55

60

65

ES 2 377 881 T3

Diseño del estudio:

El estudio implicará a 5 grupos de 13 animales cada uno. Todos los grupos son asignados a los siguientes tratamientos:

Grupo	Sustancia de ensayo	Dosis	Volumen/tasa de administración	Ruta de administración	Período de tratamiento	Frecuencia
1	Methocel 4C/Tween (0,25%) en agua	-	10 mL/kg	p.o.	21 días	Bid
2	Compuesto de ensayo	3 mg/kg	10 mL/kg	p.o.	21 días	Bid
3	Compuesto de ensayo	10 mg/kg	10 mL/kg	p.o.	21 días	Bid
4	Compuesto de ensayo	30 mg/kg	10 mL/kg	p.o.	21 días	Bid

Vehículo: Para diluir el compuesto de ensayo (un agente inhibidor de Glepp) hasta la concentración apropiada se usará Methocel 4C/Tween (0,25%) en agua.

Ruta de administración: se administrará p.o. un compuesto de ensayo (un agente inhibidor de Glepp) en la dosis de 3, 10 y 30 mg/kg en un volumen de 10 mL/kg. Al grupo 1 se le dosificará p.o. con vehículo (Methocel 4C/Tween (0,25%) en agua) en un volumen de 10 mL/kg.

El tratamiento curativo comenzará el día 7 tras la inmunización y continuará durante 21 días.

Observaciones clínicas:

Comenzando por el día 7 después de la inmunización los animales se examinarán individualmente respecto a la presencia de parálisis por medio de una puntuación clínica como sigue:

0 = sin signos de enfermedad.

0,5 = parálisis parcial de la cola.

1 = parálisis de la cola.

1,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial unilateral de las extremidades traseras.

2 = parálisis de la cola + debilidad o parálisis parcial bilateral de las extremidades traseras.

2,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial de las extremidades traseras (pelvis baja).

3 = parálisis de la cola + parálisis completa de las extremidades traseras.

3,5 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades traseras completa + incontinencia.

4 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades traseras + debilidad o parálisis parcial de las extremidades delanteras.

5 = moribundo o muerto.

(7) *Colitis ulcerosa en ratones inducida por dextran sulfato de sodio*

El ensayo se realizó como sigue:

5 Se indujo colitis ulcerosa (UC) en ratones hembra (Balb/c, 20-22 g, Elevage Janvier) mediante dextran sulfato de sodio (DSS al 4%) administrado en el agua de bebida. Los ratones tuvieron acceso libre a DSS durante 7 días. El peso corporal se determinó diariamente. La gravedad de la UC se evaluó mediante una puntuación clínica (intervalo de 0 a 4) que estima la consistencia de las deposiciones (0 = firme, 1 = suelta, 2 = diarrea) y la presencia de sangre (0 = sin sangre, 1 = sangre oculta, 2 = hemorragia rectal grave). Siete días después de la inducción de la enfermedad los animales fueron sacrificados. Se determinaron la longitud y el peso del colon y se calculó la relación Peso/Longitud/100 g de peso corporal. También se determinó el peso del bazo.

15 El compuesto de la invención (10, 30 & 100 mg/kg, po) se suspendió en Methocel 0.5%/Tween 20 0.25% y se administró dos veces diariamente en los días 3, 4, 5 y 6 después de la inducción de la UC. Como compuesto de referencia se usó sulfasalazina (200 mg/kg, po).

Resultados

20 El ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)-amino]-2-hidroxibenzoico (10, 30 y 100 mg/kg, po) previno significativamente la reducción del colon, estimada por la relación peso/longitud, (-22%*, -28%** y -35%***, respectivamente).

25 Se redujo significativamente la esplenomegalia (-31%* y -65%***) y se mejoró la puntuación clínica (-29% a -54% y -21% a -54%) cuando se administró ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)amino]-2-hidroxibenzoico en las dosis de 30 y 100 mg/kg, po, respectivamente.

También se previno la pérdida de peso corporal mediante el ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)amino]-2-hidroxibenzoico (10, 30 y 100 mg/kg, po).

30 El ácido 5-[[2-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)-amino]carbonil]-2-hidroxibenzoico (10 y 30 mg/kg, po) previno significativamente la reducción del colon, estimada por la relación peso/longitud, (-47%*** y -50%***, respectivamente).

35 Se redujo significativamente la esplenomegalia (-25%* y -45%) y se mejoró la puntuación clínica (-9% a -29% y -14% a -29%) cuando se administró ácido 5-[[2-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)amino]carbonil]-2-hidroxibenzoico en las dosis de 10 y 30 mg/kg, po, respectivamente.

40 También se previno la pérdida de peso corporal mediante el ácido 5-[[2-[(4-butilfenil)etnil]bencil](hexil)amino]carbonil]-2-hidroxibenzoico (10 y 30 mg/kg, po).

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$ (grupos tratados con fármaco frente a grupo tratado con vehículo).

45 **Lista de referencias**

- Aguiar, R. C., Y. Yakushijin, S. Kharbanda, S. Tiwari, G. J. Freeman and M. A. Shipp (1999). "PTPROt: an alternatively spliced and developmentally regulated B-lymphoid phosphatase that promotes G0/G1 arrest" *Blood* 94 (7): 2403-13.

50 - Boissier MC et al. Biphasic effect of interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 25: 1184-1190, 1995.

55 - Cuzzocrea S. et al. Reduction in the evolution of murine type II collagen-induced arthritis by treatment with rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Arthr. And Rhcum.*, 48: 3544-3556, 2003.

- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1277-1289, 1990.

60 - Hom JT et al. Interleukin-1 mediated acceleration of type II collagen-induced arthritis: effects of anti-inflammatory or anti-arthritis drugs. *Agents Action*, 33: 300-309, 1991.

65 - Mori, Y., J. Yin, F. Sato, A. Sterian, L. A. Simms, F. M. Selaru, K. Schulmann, Y. Xu, A. Olaru, S. Wang, E. Deacu, J. M. Abraham, J. Young, B. A. Leggett and S. J. Meltzer (2004). "Identification of genes uniquely involved in frequent microsatellite instability colon carcinogenesis by expression profiling combined with epigenetic scanning." *Cancer Res.* 64(7): 2434-8.

ES 2 377 881 T3

- **Motiwala, T., H. Kutay, K. Ghoshal, S. Bai, H. Seimiya, T. Tsuruo, S. Suster, C. Morrison and S. T. Jacob** (2004). "Protein tyrosine phosphatase receptor-type O (PTPRO) exhibits characteristics of a candidate tumor suppressor in human lung cancer." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101(38): 13844-9.

5 - Niels Peter **Hundahl Moller** *et al.* *Current Opinión in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000).

- **Pixley, F. J., P. S. Lee, J. S. Condeelis and E. R. Stanley** (2001). "Protein tyrosine phosphatase phi regulates paxillin tyrosine phosphorylation and mediates colony-stimulating factor 1-induced morphological changes in macrophages." *Mol. Cell. Biol.* 21(5): 1795-809.

10 - **Pixley, F. J., P. S. Lee, M. G. Domínguez, D. B. Einstein and E. R. Stanley** (1995). "A heteromorphous protein-tyrosine phosphatase, PTPphi, is regulated by CSF-1 in macrophages." *J. Biol. Chem.* 270(45): 27339-47.

- **S. Wächli** *et al.*: *J. Biol. Chem.* 2000, 275(13), pp 9792-9796.

15 - **Scimiya, H. and T. Tsuruo** (1993). "Differential expression of protein tyrosine phosphatase genes during phorbol ester-induced differentiation of human leukemia U937 cells." *Cell Growth Differ.* 4(12): 1033-9.

- **Sluart JM.** *et al.*, *Collagen autoimmune arthritis. Annu. Rev. Immunol.*, 2: 199-218, 1984.

20 - **Tomas Mustelin** *et al.*, *Nature*, Vol. 5, page 43, January 2005.

- **Wharram, B. L., M. Goyal, P. J. Gillespie, J. E. Wiggins, D. B. Kershaw, L. B. Holzman, R. C. Dysko, T. L. Saunders, L. C. Samuelson and R. C. Wiggins** (2000). "Altered podocyte structure in GLEPP1 (Pipr)-deficient mice associated with hyperlension and low glomerular filtration rate." *J. Clin. Invest.* 106(10): 1281-90.

- WO 02/102359.

- WO 03/037328.

30 - WO 2005/011685.

- WO 2005/012280.

35 - WO 2005/09773.

- WO 03/064376.

40

45

50

55

60

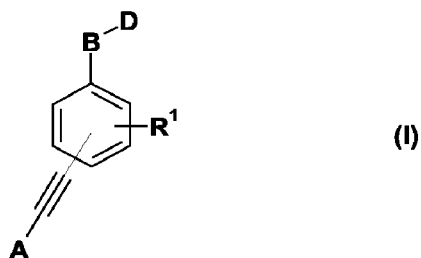
65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente inhibidor de Glepp-1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune y/o inflamatorio, en el que el agente inhibidor de Glepp-1 es un ácido carboxílico de fórmula (I):

10

15



20

así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos del mismo, en la que

25

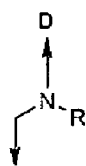
A se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquil-C₁-C₆ arilo;

R¹ se seleccionada del grupo que consiste en H, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halógeno;

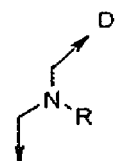
B se selecciona del grupo que consiste en:

30

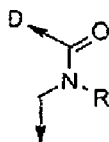
35



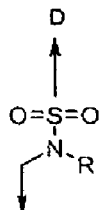
B1



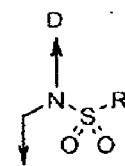
B2



B3



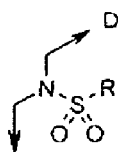
B6



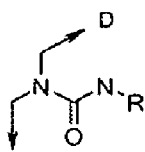
B7

40

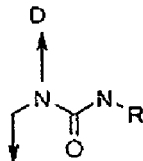
45



B8



B9



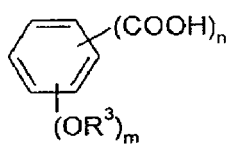
B20

50

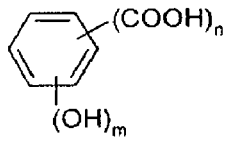
55

D se selecciona bien del grupo que consiste en D1, D2, D3:

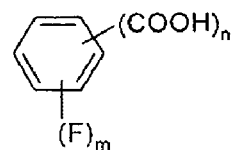
60



D1



D2

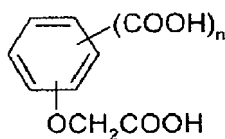


D3

65

ES 2 377 881 T3

siendo m un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2 y n un número entero seleccionado de 1 ó 2; y R³ es H o alquilo-C₁-C₆; o bien de D4



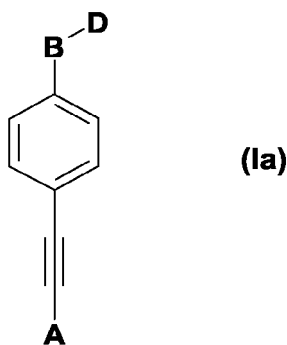
15
D4

siendo n un número entero seleccionado de 0 ó 1;

20 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₂ o alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆, alquil-C₁-C₆ amina. Alquil-C₁-C₆ alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₈ saturado o insaturado, heterocicloalquilo, alquil-C₁-C₆ arilo, alquil-C₁-C₆ heteroarilo, alqueno-C₂-C₆ arilo, alqueno-C₂-C₆ heteroarilo, alquino-C₂-C₆ arilo, alquino-C₂-C₆ heteroarilo, alquil-C₁-C₆ cicloalquilo, alquil-C₁-C₆ heterocicloalquilo, alqueno-C₂-C₆ cicloalquilo, alqueno-C₂-C₆ heterocicloalquilo, alquino-C₂-C₆ cicloalquilo, alquino-C₂-C₆ heterocicloalquilo.

25 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno se selecciona del grupo que comprende o consiste en enfermedades inflamatorias de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, síndrome del intestino irritable debido a colitis por desviación, neuroinflamación que incluye esclerosis múltiple; síndrome de Guillan Barré, polineuropatía inflamatoria crónica (CIPN), enfermedades del pulmón que incluyen el síndrome de distrés respiratorio agudo; enfermedades de las articulaciones y de los huesos que incluyen osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades del hígado que incluyen fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática crónica; enfermedades fibróticas que incluyen lupus, glomeruloesclerosis, fibrosis de la piel por esclerosis sistémica, fibrosis post-radiación y fibrosis cística; patologías vasculares que incluyen aterosclerosis, cardiomiopatía e infarto de miocardio; restenosis; y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central que incluyen esclerosis amiotrófica lateral o trastornos inflamatorios de la piel que incluyen escleroderma y psoriasis.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor de Glepp-1 es un ácido carboxílico de fórmula (Ia):



55 en la que A, B y D son como se definen en la reivindicación 1.

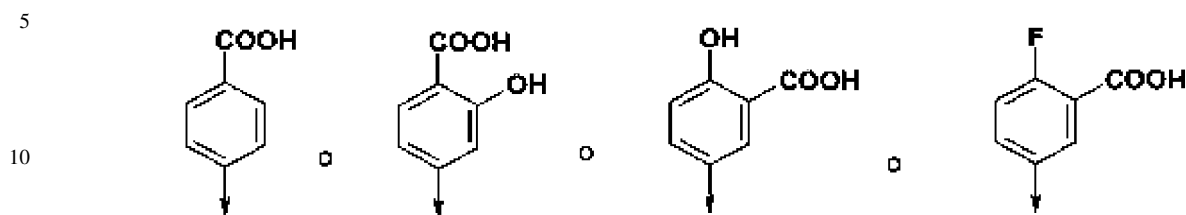
60 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es alquil-C₄-C₆ arilo, particularmente n-butilfenilo.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es B1, B2, B3, B6, B7, B8, B9, o B20, particularmente B1, B2 o B3.

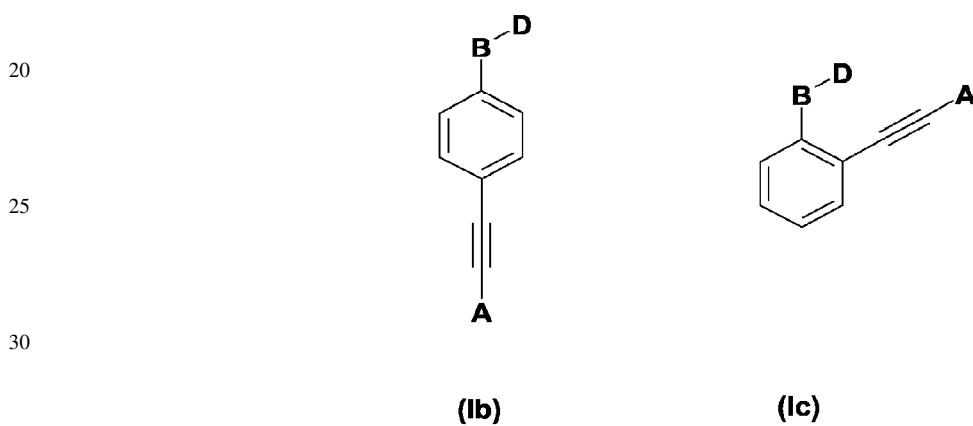
65 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R es un alquilo-C₄-C₆.

ES 2 377 881 T3

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A es un grupo fenilo sustituido por un alquilo-C₁-C₄; B es bien B1, B2, o bien B3; R es alquilo-C₄-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ o alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo; y D se selecciona de:



15 8. Uso según la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor de Glepp-1 es un ácido carboxílico de fórmula (Ib) o fórmula (Ic):



35 en las que A es un alquilo-C₁-C₆ arilo; B es B1, B3; y D es como se define en la reivindicación 1.

40 9. Uso según las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente inhibidor de Glepp-1 se selecciona del grupo que consiste en

45 Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)amino]-2-fluorobenzoico.

50 Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil][2-(4-clorofenil)etil]amino]-metil]benzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3-fenil-propil)amino]-2-hidroxibenzoico.

55 Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(1-naftil-metil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((4-terc-butilbencil){4-[(4-butilfenil)-etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

60 Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)-amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 2-fluoro-5-{hexil[4-(feniletinil)bencil]amino}-benzoico.

65 Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(ciclo-pentilmetil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3,3-dimetil-butil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(etil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-(hexil{4-[(4-propilfenil)etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

ES 2 377 881 T3

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(pencil)-amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(metil)-amino]-2-fluorobenzoico.

5 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(ciclopropil-metil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{butil[4-(feniletinil)bencil]amino}-2-fluoro-benzoico.

10 Ácido 2-fluoro-5-[[4-(feniletinil)bencil](propil)-amino]benzoico.

Ácido 2-fluoro-5-(hexil{4-[(4-propilfenil)etnil]-bencil}amino)benzoico.

15 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}[(2-carboxi-ciclopropil)metil]amino}-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-etilfenil)etnil]bencil}(hexil)amino]-2-fluorobenzoico.

20 Ácido 5-{{4-[(4-terc-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)-amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(isobutil)-amino]-2-fluorobenzoico.

25 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)-amino]carbonil}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]benzoil}(hexil)-amino]metil}-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{2-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)-amino]carbonil}-2-hidroxibenzoico.

30 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexil)-amino]carbonil}-2-fluorobenzoico.

35 10. Uso según la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor de Glepp-1 se selecciona del grupo que consiste en

Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3-ciclo-pentilpropanoil)amino]-2-hidroxibenzoico.

40 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(ciclohexil-carbonil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexanoil)-amino]-2-hidroxibenzoico.

45 Ácido 5-((4-terc-butilbenzoil){4-[(4-butilfenil)-etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((bifenilo-4-ilcarbonil){4-[(4-butilfenil)-etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3,3-dimetil-butanoil)amino]-2-hidroxibenzoico.

50 Ácido 5-((1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil){4-[(4-butil-fenil)etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((benciloxi)acetil){4-[(4-butilfenil)etnil]-bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

55 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(4-hexil-benzoil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 5-((1-benzotien-2-ilcarbonil){4-[(4-butilfenil)-etnil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

60 Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexanoil)-amino]metil}-2-hidroxibenzoico.

Ácido (4-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(hexanoil)-amino]metil}fenoxi)acético.

65 Ácido 4-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3-ciclo-pentilpropanoil)amino]metil}-benzoico.

Ácido 5-{{4-[(4-butilfenil)etnil]bencil}(3-ciclo-pentilpropanoil)amino]-2-fluorobenzoico.

ES 2 377 881 T3

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3,3-dimetil-butanoil)amino]-2-fluorobenzoico.

Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(ciclohexil-carbonil)amino]-2-hidroxibenzoico.

5

Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(hexanoil)-amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 4-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclo-pentilpropanoil)amino]-2-fluorobenzoico.

10

Ácido 4-[[4-[(4-terc-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclopentilpropanoil)amino]-2-hidroxibenzoico.

Ácido 4-((3-ciclopentilpropanoil){4-[(4-propilfenil)-etinil]bencil}amino)-2-hidroxibenzoico.

15

Ácido 5-[[4-[(4-butilfenil)etinil]bencil}(3-ciclo-pentilpropanoil)amino]metil]-2-hidroxibenzoico.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, mediante el cual el agente inhibidor de Glepp-1 se administra en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de un trastorno autoinmune y/o inflamatorio.

20

12. Una composición farmacéutica, que comprende un agente inhibidor de Glepp-1 según la reivindicación 1, un co-agente útil en el tratamiento de un trastorno autoinmune y/o inflamatorio y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el co- agente es interferón beta.

30

35

40

45

50

55

60

65