

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 324**

51 Int. Cl.:
C07C 217/72 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04739810 .2**
96 Fecha de presentación: **11.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1636171**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Derivados de aminopropanol como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato**

30 Prioridad:
12.06.2003 GB 0313612

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**EHRHARDT, Claus y
HINTERDING, Klaus**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 384 324 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).

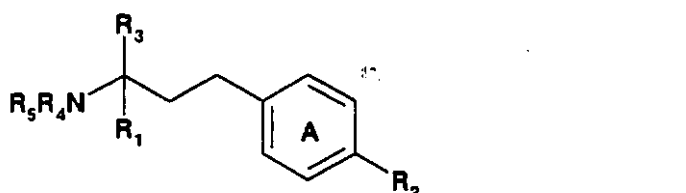
DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopropanol como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato

La presente invención se refiere a derivados de aminopropanol, a un procedimiento para su producción, a sus usos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 El documento WO 02/076995 describe ciertos derivados de 2-aminopropanol que son estructuralmente diferentes de aquellos de la presente invención, y que no muestran selectividad.

Particularmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula I



en la que

10 R₁ es alquilo de C₁₋₆; alquilo de C₁₋₅ sustituido con hidroxilo, alcoxi de C₁₋₂ o 1 a 6 átomos de flúor; alqueno de C₂₋₆; o alquino de C₂₋₆;

15 R₂ es alquilo de C₁₋₁₀; haloalquilo de C₁₋₁₀; alcoxi de C₁₋₉; haloalcoxi de C₁₋₉; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalcoxi de C₃₋₆, heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalcoxi de C₃₋₆, heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, cicloalcoxi de C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo de C₁₋₂, ciano, fenilo, y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, o ciano; o un resto de fórmula (b)



20 en la que R₁₀ es alquilo de C₁₋₆ y R₁₁ es alquilo de C₁₋₆; haloalquilo de C₁₋₁₀; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con un fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalcoxi de C₃₋₆, heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalcoxi de C₃₋₆, heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₄, cicloalcoxi de C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo de C₁₋₂, ciano, fenilo y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄ o ciano;

25 R₃ es Z-X₂, en la que Z es CH₂, CHF, CHMe o CF₂, y X₂ es OH o un resto de fórmula (a)



30 en la que Z₁ es un enlace directo, CH₂, CHF, CF₂ u O, y cada uno de R₈ y R₉, independientemente, es H o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; y

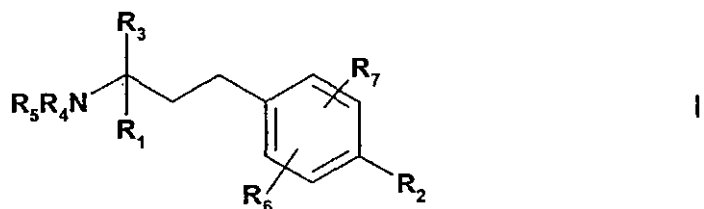
cada uno de R₄ y R₅, independientemente, es H; alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o acilo;

y el anillo A está sustituido con R₂ y con dos sustituyentes adicionales, preferiblemente en posición orto con respecto a R₂;

en forma libre o en forma de sal.

5 Preferiblemente, los dos sustituyentes adicionales son sustituyentes electrófilos. Los dos sustituyentes adicionales pueden ser idénticos o diferentes.

Un compuesto preferido de fórmula I es



en la que R₁ a R₅ son como se definen anteriormente, y

10 cada uno de R₆ y R₇, independientemente, es hidroxilo; halógeno; alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₁₋₆; alcoxi de C₁₋₄; cicloalcoxi de C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo de C₁₋₂; haloalquilo de C₁₋₄; haloalcoxi de C₁₋₄; o ciano; en forma libre o en forma de sal.

Preferiblemente, R₆ y R₇ están en posición orto con respecto a R₂.

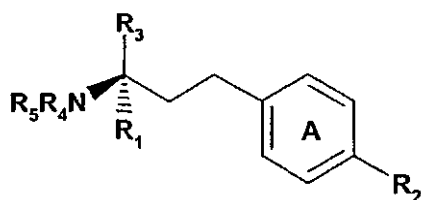
15 Alquilo o resto alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Alqueno puede ser, por ejemplo, vinilo. Alquino puede ser, por ejemplo, propin-2-ilo. Acilo puede ser un resto R-CO en el que R es alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o fenilalquilo de C₁₋₄. Halógeno puede ser flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor o cloro. Cuando alquilo está sustituido con hidroxilo, lo está preferiblemente en el átomo de carbono terminal. Fenilalquilo de C₁₋₂ puede ser, por ejemplo, bencilo. Haloalquilo puede ser alquilo de cadena lineal o ramificado, sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor.

20 Heteroarilo puede ser un anillo aromático de 5 a 8 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, o pirazolilo.

Por resto heterocíclico se quiere decir un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8, preferiblemente 5 a 8 miembros, que comprende, por ejemplo, tetrahydrofurilo, tetrahydropirano, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo.

25 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, hidrobromuro o sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato o bencenosulfonato. Los compuestos de fórmula I y sus sales, en forma hidratada o solvatada, son también parte de la invención.

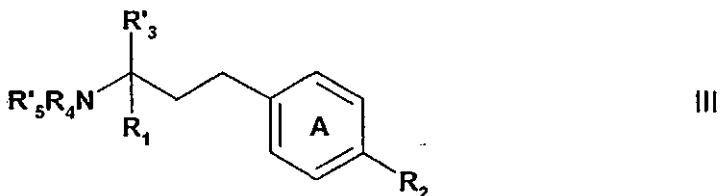
30 Cuando los compuestos de fórmula I tienen centros asimétricos en la molécula, se obtienen diversos isómeros ópticos. La presente invención también engloba enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y sus mezclas. Por ejemplo, el átomo de carbono central que posee R₁, R₃ y NR₄R₅ puede tener la configuración R o S. Se prefieren compuestos de fórmula I que tienen la siguiente configuración tridimensional:



Además, cuando los compuestos de fórmula I incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca compuestos cis, compuestos trans, y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares con relación a materiales de partida que muestran átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados como se menciona anteriormente, por ejemplo compuestos de fórmula III, IV o V como se indica más abajo.

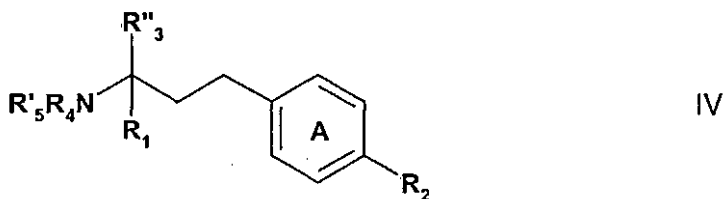
- 5 En los compuestos de fórmula I, se prefieren los siguientes significados, individualmente o en cualquier subcombinación:
1. R_1 es CH_3 o CH_2-OH ;
 2. R_2 es alquilo de C_{1-7} o alcoxi de C_{1-6} ;
 4. R_3 es CH_2-OH o $CH_2-OPO_3H_2$;
- 10
5. cada uno de R_4 y R_5 es hidrógeno;
 6. R_6 es metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro, fluoro o bromo;
 7. R_6 es *orto* con respecto a R_2 ;
 8. R_7 es metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro, fluoro o bromo;
 9. R_7 es *orto* con respecto a R_2 .
- 15 La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, procedimiento el cual comprende

a) para un compuesto de fórmula I en la que R_3 es $Z-X_2$, siendo X_2 OH, eliminar el grupo protector presente en un compuesto de fórmula III



20 en la que X, R_1 , R_2 y R_4 son como se definen anteriormente, R'_3 es $Z-X_2$, en el que X_2 es OH, R'_5 es un grupo protector de amino, y el anillo A es como se define anteriormente, o

b) para un compuesto de fórmula I en la que R_3 es $Z-X_2$, siendo X_2 un resto de fórmula (a), eliminar los grupos protectores presentes en un compuesto de fórmula IV



25 en la que X, R_1 , R_2 , R_4 y R'_5 son como se definen anteriormente, el anillo A es como se define anteriormente, R''_3 es $Z-X_2$, en el que X_2 es un resto de fórmula (a')



en la que Z_1 es como se define anteriormente, y cada uno de R'_8 o R'_9 es un grupo hidrolizable o hidrogenolizable, o R'_8 y R'_9 forman juntos un resto de unión de puente divalente, condensado opcionalmente a un anillo (por ejemplo anillo bencénico),

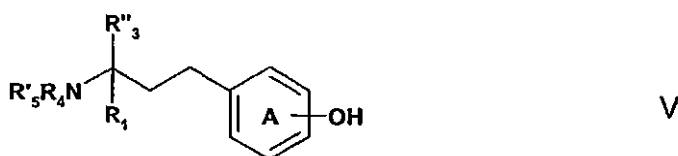
5 y, cuando se requiera, convertir los compuestos de fórmula I obtenidos en forma libre a la forma de sal deseada, o viceversa.

La etapa a) del procedimiento se puede llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica. La eliminación de los grupos protectores se puede llevar a cabo convenientemente según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo usando ácido clorhídrico. Los ejemplos de grupos protectores para grupos amino son, por ejemplo, como se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, J. Wiley & Sons NY, 2ª ed., capítulo 7, 1991, y referencias allí, por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, tetrahidropiraniolo, trialkilsililo, acilo, terc-butoxi-carbonilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, trifluoroacetilo y similares.

En el resto de fórmula (a'), cada uno de R'_8 y R'_9 puede tener el significado de, por ejemplo, terc-butilo, fenilo o bencilo, o forman juntos un sistema cíclico tal como en 1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepina.

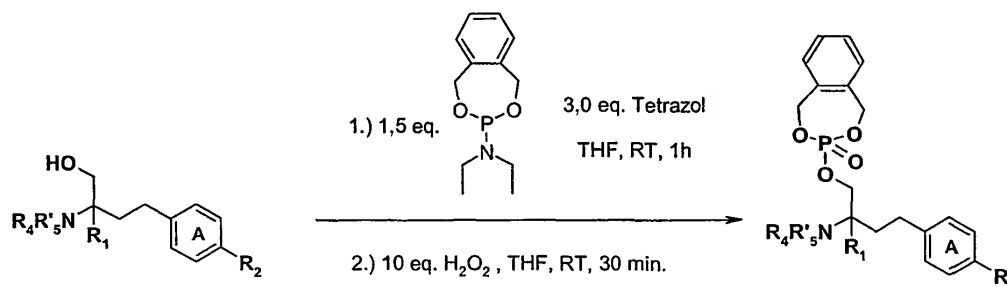
15 La etapa b) del procedimiento se puede llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis, por ejemplo en un medio básico en el que R'_6 y R'_7 son cada uno un grupo hidrolizable, usando por ejemplo un hidróxido tal como hidróxido de bario, o en un medio ácido cuando R'_6 y R'_7 son cada uno un grupo terc-butilo. También se puede llevar a cabo mediante hidrogenólisis, por ejemplo en presencia de un catalizador, por ejemplo Pd/C, seguido de hidrólisis, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo HCl. Los compuestos de fórmulas III y IV, usados como materiales de partida, y sus sales son también nuevos y forman parte de la invención.

La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula III, procedimiento el cual comprende transformar un compuesto de fórmula V



25 en la que R_1 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se definen anteriormente, y el anillo A es como se define anteriormente, para introducir el resto $-R_2$ deseado, por ejemplo mediante una alquilación. La alquilación de los compuestos de fórmula V se puede llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante sustitución nucleófila, por ejemplo mediante reacción con un agente alquilante X_3-R_2 en el que X_3 es mesilato, tosilato, triflato, nosilato, cloruro, bromuro o yoduro. La alquilación también se puede llevar a cabo mediante siguiendo el protocolo de Mitsunobu usando $HO-R_2$ (por ejemplo como se describe en Hughes, Organic Preparations and Procedures International 28, 127-64, 1996 o D.L. Hughes, Org. React. 42, 335, 1992), en disolución o en síntesis de soporte de fase sólida, por ejemplo uniendo el compuesto de fórmula IV a una resina. Como alternativa, se puede usar por ejemplo trifenilfosfina o azocarboxilato de dietilo unido a una resina, por ejemplo poliestireno.

Los compuestos de fórmula IV en la que R'_8 y R'_9 forman un sistema cíclico, se pueden preparar según lo siguiente:



35 en la que X, Y, R_1 , R_2 , R_4 y R'_5 son como se definen anteriormente, y el anillo A es como se define anteriormente.

En tanto que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describen en los Ejemplos aquí en lo sucesivo.

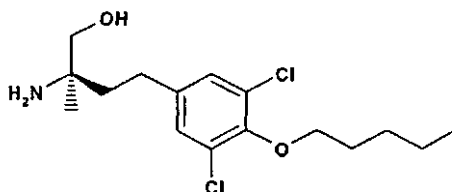
Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

RT = temperatura ambiente

AcOEt = acetato de etilo

Et₂O = éter dietílico

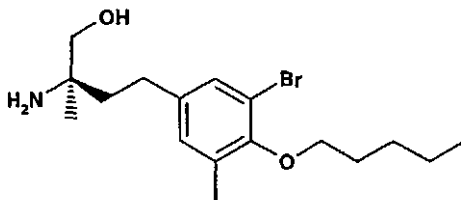
5 **Ejemplo 1:** Hidrotriflato de (R)-2-amino-4-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



10 Una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-1-hidroxi-1-metil-3-(4-pentiloxi-fenil)-propil]-carbámico (550 mg, 1,50 mmoles) en ácido acético (20 ml), HCl conc. (0,625 ml) y H₂O₂ (30%, 0,17 ml) se agita a 45°C durante 2 h. Tras evaporar el disolvente, el residuo oleoso se purifica primero mediante cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/metanol = 85/15, y en segundo lugar mediante HPLC preparativa de fase inversa (20 x 250 mm, RP18: 10 μm) usando acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 900/100/1 como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

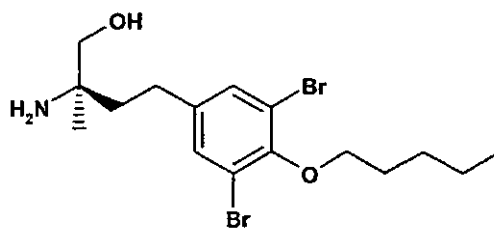
MS (ESI+): m/z = 334/336 (MH⁺).

15 **Ejemplo 2:** Hidrotriflato de (R)-2-amino-4-(3-bromo-5-metil-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



20 A una disolución de (R)-4-[2-(3-bromo-5-metil-4-pentiloxi-fenil)-etil]-4-metil-oxazolidin-2-ona (58 mg, 0,15 mmoles) en etanol (2 ml) se añade una disolución de hidrato de LiOH (180 mg, 4,28 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla se agita a 90°C durante 2 h. Tras enfriar hasta RT y extraer con AcOEt (2 x 20 ml), la fase orgánica se seca usando MgSO₄. La evaporación del disolvente es seguida de HPLC preparativa de fase inversa (20 x 250 mm, RP18: 10 μm), usando acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 900/100/1 como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI+): m/z = 358/360 (MH⁺).

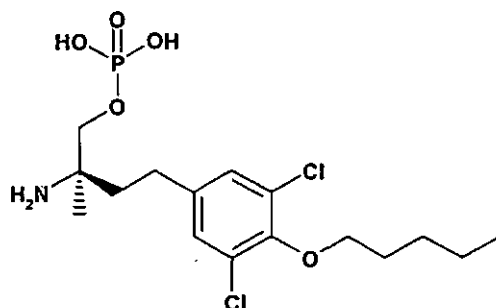
25 **Ejemplo 3:** Hidrocloruro de (R)-2-amino-4-(3,5-dibromo-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



A una disolución de (R)-4-[2-(3,5-dibromo-4-pentiloxi-fenil)-etil]-4-metil-oxazolidin-2-ona (45 mg, 0,10 mmoles) en etanol (2 ml) se añade una disolución de hidrato de LiOH (180 mg, 4,28 mmoles) en agua (1,5 ml). La mezcla se agita a 90°C durante 2 h. Tras enfriar hasta RT y extraer con AcOEt (2 x 20 ml), la fase orgánica se seca usando MgSO₄. La evaporación del disolvente es seguida de adición de HCl 1M (0,2 ml). El producto se disuelve en MeOH

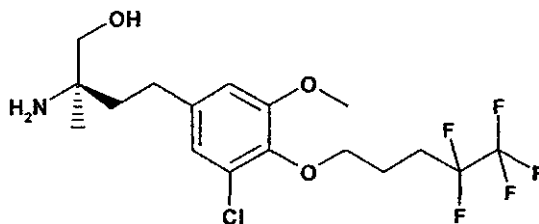
(0,5 ml), y se precipita mediante adición de Et₂O (10 ml) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI+): m/z = 422/424/426 (MH⁺).

Ejemplo 4: Éster mono-[(R)-2-amino-4-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butílico] del ácido fosfórico



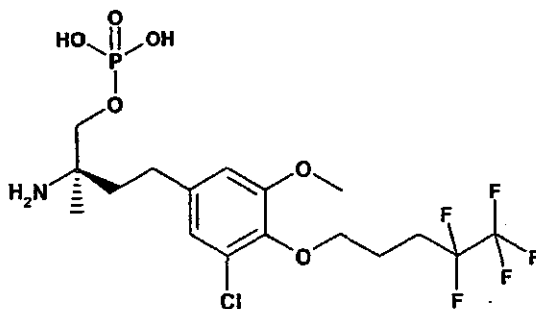
5 Una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(di-terc-butoxi-fosforiloximetil)-3-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-1-metil-propil]-carbámico (43 mg, 0,07 mmoles) en ácido acético (0,4 ml) y HCl conc. (0,042 ml) se deja reposar a RT durante 4 h. Tras evaporar el disolvente, el residuo oleoso se trata con Et₂O para producir el compuesto del título como un precipitado blanco, que se separa por filtración. MS (ESI-): m/z = 413/415 (M-H⁻).

10 **Ejemplo 5:** Hidrocloruro de (R)-2-amino-4-[3-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-2-metil-butan-1-ol



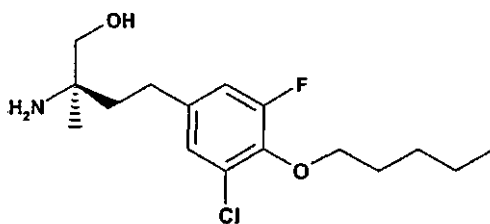
15 Una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-hidroximetil-3-[3-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1-metil-propil}-carbámico (32 mg, 0,07 mmoles) en ácido acético (1 ml), HCl conc. (0,027 ml) y H₂O₂ (30%, 0,074 ml) se agita a RT durante 2 h. Tras evaporar el disolvente a RT, el residuo oleoso se trata con tolueno (1 ml), que se separa por destilación a RT. Se añade Et₂O, y el precipitado blanco se separa por filtración para producir el compuesto del título. MS (ESI+): m/z = 420/422 (MH⁺).

Ejemplo 6: Éster mono-[(R)-2-amino-4-[3-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-2-metil-butílico] del ácido fosfórico



20 El compuesto del título se prepara según el ej. 4, usando éster terc-butílico del ácido [(R)-3-[3-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1-(di-terc-butoxi-fosforiloximetil)-1-metilpropil]-carbámico como material de partida. MS (ESI-): m/z = 498 (M-H⁻).

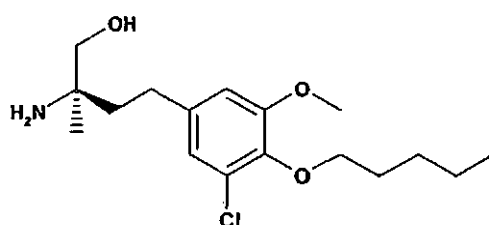
Ejemplo 7: Hidrocloruro de (R)-2-amino-4-(3-cloro-5-fluoro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



5

Se disuelve éster terc-butílico del ácido [(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-4-pentiloxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico (10 mg) en dioxano que contiene HCl 4 M (0,5 ml). Tras agitar a RT durante 18 h, el producto se precipita mediante adición de Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI+): m/z = 319 (MH⁺).

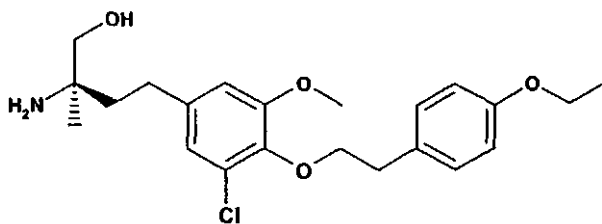
Ejemplo 8: Hidrotriflato de (R)-2-amino-4-(3-cloro-5-metoxi-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



10

El compuesto del título se prepara según el ej. 7 usando éster terc-butílico del ácido [(R)-3-(3-cloro-5-metoxi-4-pentiloxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil]-carbámico como material de partida. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa de fase inversa (20 x 250 mm, RP18: 10 μm), usando acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 900/100/1 como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI+): m/z = 331 (MH⁺).

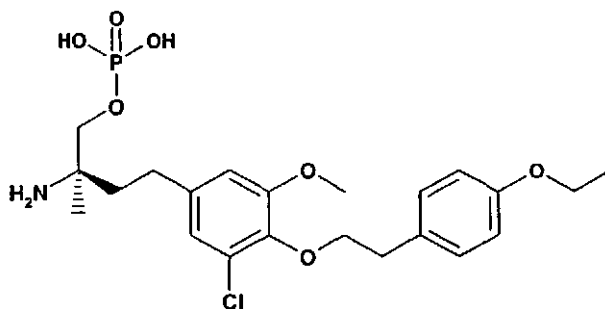
Ejemplo 9: Hidrotriflato de (R)-2-amino-4-(3-cloro-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-5-metoxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol



15

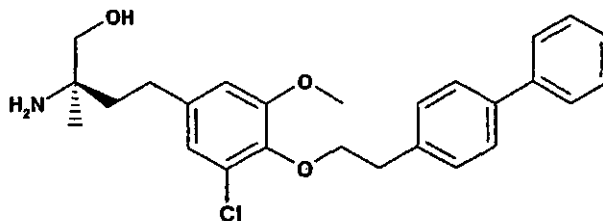
El compuesto del título se prepara según el ejemplo 8 usando éster terc-butílico del ácido ((R)-3-(3-cloro-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-5-etoxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-propil)-carbámico como material de partida. MS (ESI+): m/z = 409 (MH⁺).

Ejemplo 10: Éster mono-((R)-2-amino-4-(3-cloro-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-5-metoxi-fenil)-2-metil-butílico) del ácido fosfórico



El compuesto del título se prepara según el ej. 4 usando éster terc-butílico del ácido [(R)-3-(3-cloro-4-[2-(4-etoxifenil)-etoxi]-5-metoxi-fenil)-1-(di-terc-butoxi-fosforiloximetil)-1-metil-propil]-carbámico como material de partida. MS (ESI-): $m/z = 487$ ($M-H^-$).

5 **Ejemplo 11:** Hidrotriflato de (R)-2-amino-4-[4-(2-bifenil-4-il-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-2-metil-butan-1-ol



El compuesto del título se prepara según el ej. 8 usando éster terc-butílico del ácido ((R)-3-[4-(2-bifenil-4-il-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-hidroximetil-1-metil-propil)-carbámico como material de partida. MS (ESI+): $m/z = 441$ (MH^+).

Caracterización del perfil del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)

- 10 Las actividades agonistas de los compuestos se ensayaron en los receptores de S1P humanos EDG-1 (S1P₁), EDG-3 (S1P₃), EDG-5 (S1P₂), EDG-6 (S1P₄) y EDG-8 (S1P₅). La activación del receptor funcional se evaluó cuantificando la unión de GTP [γ -³⁵S], inducida por el compuesto, a proteína de membrana preparada a partir de células de CHO o RH7777 transfectadas que expresan de forma estable el receptor de S1P humano apropiado. La tecnología del ensayo usada es SPA (ensayo a base de proximidad por centelleo). De forma breve, los compuestos disueltos en DMSO se diluyen en serie y se añaden a proteína de membrana que expresa el receptor de S1P inmovilizada en perlas de SPA (Amersham-Pharmacia) (10-20 μ g/pocillo), en presencia de 50 mM de Hepes, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 10 μ M de GDP, 0,1% de BSA libre de grasas, y 0,2 nM de GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol). Tras incubar en placas de microtitulación de 96 pocillos a RT durante 120 min, el GTP [γ -³⁵S] no unido se separó mediante una etapa de centrifugación. La luminiscencia de las perlas de SPA, activada por GTP [γ -³⁵S] unido a membrana, se cuantificó con un lector de placas TOPcount (Packard). Las EC₅₀ se calcularon usando un software de ajuste de curvas estándar.
- 15
- 20

Ejemplo	EC ₅₀ de S1P ₁ [nM]	EC ₅₀ de S1P ₂ [nM]	EC ₅₀ de S1P ₃ [nM]	EC ₅₀ de S1P ₄ [nM]	EC ₅₀ de S1P ₅ [nM]
4	0,2 Agon.	>10000 -	>10000 -	0,2 Agon.	0,2 Agon.
6	1,3 Agon.	>10000 -	>10000 -	0,8 Agon.	0,2 Agon.
10	0,3 Agon.	>10000 -	111 -	>10000 -	2,5 Agon.

B. In vivo: Agotamiento de linfocitos de la sangre

Un compuesto de fórmula I, o el vehículo, se administró a ratas por vía oral mediante alimentación por sonda nasogástrica. En el día -1 se obtiene sangre de la cola para monitorización hematológica, para dar los valores individuales de referencia, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, los compuestos de fórmula I agotan los linfocitos de sangre periférica cuando se administran en una dosis de 0,03 a 3 mg/kg. Por ejemplo, se obtienen los siguientes resultados: agotamiento de linfocitos de sangre periférica en más de 50%.

Ejemplo 1: 0,05 mg/kg p.o. después de 6h >1 mg/kg p.o. después de 48 h

Ejemplo 5: 0,2 mg/kg p.o. después de 6h >1 mg/kg p.o. después de 48 h

Ejemplo 9: 0,2 mg/kg p.o. después de 6h

Los compuestos de fórmula I son, por lo tanto, útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por las interacciones de linfocitos, por ejemplo en trasplantes, tales como rechazo agudo o crónico de célula, alo- o xenoinjertos de tejidos u órganos o función retrasada de injerto, enfermedad del injerto contra el hospedante, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I o II y los trastornos asociados con ella, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria del ojo, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, cáncer, por ejemplo cáncer de mama, linfoma de células T o leucemias de células T, angiogénesis, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo, inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome disneico del adulto, o infecciones virales, por ejemplo SIDA, hepatitis vírica, infección bacteriana crónica, o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido córneo, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón pulmón combinados, riñón, hígado, intestino, páncreas, traquea o esófago. Para los usos anteriores, la dosis requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

En general, se obtienen resultados sistémicamente satisfactorios a dosis diarias desde alrededor de 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada para mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de 0,5 mg a alrededor de 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde aprox. 0,1 hasta 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional y mostrar el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

Según lo anterior, la presente descripción proporciona además:

1.1 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo tal como se indica anteriormente, en un sujeto que necesita de tal tratamiento, método el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

1.2 Un método para prevenir o tratar el rechazo crónico o agudo de trasplante o enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias mediadas por células T, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto que necesita de tal tratamiento, método el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

2. como realización de la invención, un compuesto de fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como fármaco, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica en 1.1 o 1.2 anteriormente.

3. como realización de la invención, una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de los métodos como en 1.1 o 1.2 citados arriba, que comprende un compuesto de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. como realización de la invención, un compuesto de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la preparación de una composición farmacéutica para uso en cualquier método como en 1.1 o 1.2 anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único ingrediente activo o en conjunción con, por ejemplo como un adyuvante a, otros fármacos, por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores, u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjerto, o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, por ejemplo de fórmula II, se pueden usar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, FK 506 o ISA_{TX}247; un inhibidor mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578; AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 o biolimus 9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; un agonista del receptor de S1P, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo designada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente antiinfeccioso.

Cuando los compuestos de fórmula I se administran en conjunción con otra terapia inmunopresora/inmunomoduladora, antiinflamatoria, quimioterapéutica o antiinfecciosa, las dosis del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, quimioterapéutico o antiinfeccioso coadministrado variarán por supuesto dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo ya sea si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la afección que se está tratando, etc. De acuerdo con lo anterior, la presente descripción también proporciona:

5. Un método como se define anteriormente, que comprende coadministrar, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, o quimioterapéutico, por ejemplo como se indica anteriormente.

6. Como realización de la invención, una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula I como se describe aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente, por ejemplo un agente inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, quimioterapéutico o antiinfeccioso. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

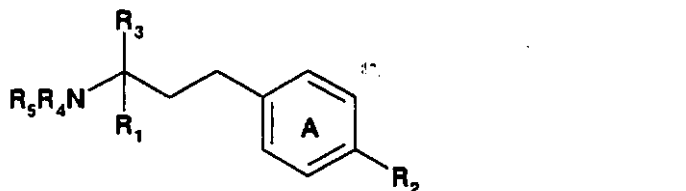
Las expresiones "coadministración" o "administración combinada", o similar, como se utilizan aquí, pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y están destinadas a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma vía de administración o al mismo tiempo.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa aquí, significa un producto que resulta de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos simultáneamente a un paciente en forma de una entidad o dosis individual. La expresión "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en la que tal administración proporciona niveles terapéuticamente

eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

5 R_1 es alquilo de C_{1-6} ; alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-2} o 1 a 6 átomos de flúor; alqueno de C_{2-6} ; o alquino de C_{2-6} ;

10 R_2 es alquilo de C_{1-10} ; haloalquilo de C_{1-10} ; alcoxi de C_{1-9} ; haloalcoxi de C_{1-9} ; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-4} , haloalcoxi de C_{1-4} , cicloalcoxi de C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} , ciano, fenilo, y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , o ciano; o un resto de fórmula (b)



15 en la que R_{10} es alquilo de C_{1-6} y R_{11} es alquilo de C_{1-6} ; haloalquilo de C_{1-10} ; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con un fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-4} , cicloalcoxi de C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} , ciano, fenilo y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} o ciano;

20 R_3 es $Z-X_2$, en la que Z es CH_2 , CHF, CHMe o CF_2 , y X_2 es OH o un resto de fórmula (a)



25 en la que Z_1 es un enlace directo, CH_2 , CHF, CF_2 u O, y cada uno de R_8 y R_9 , independientemente, es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; y

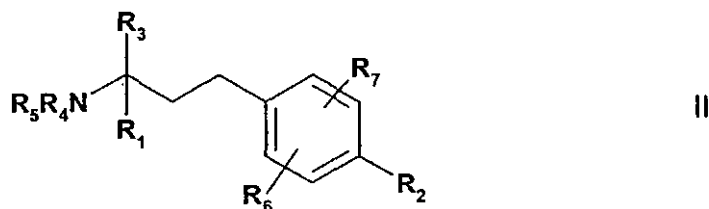
cada uno de R_4 y R_5 , independientemente, es H; alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o acilo;

y el anillo A está sustituido con R_2 y con dos sustituyentes adicionales;

30 en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los dos sustituyentes adicionales en el anillo A se seleccionan de metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro, fluoro o bromo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula II



en la que

5 R_1 es alquilo de C_{1-6} ; alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-2} o 1 a 6 átomos de flúor; alqueno de C_{2-6} ; o alquino de C_{2-6} ;

10 R_2 es alquilo de C_{1-10} ; haloalquilo de C_{1-10} ; alcoxi de C_{1-9} ; haloalcoxi de C_{1-9} ; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-4} , haloalcoxi de C_{1-4} , cicloalcoxi de C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} , ciano, fenilo, y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , o ciano; o un resto de fórmula (b)



15 en la que R_{10} es alquilo de C_{1-6} y R_{11} es alquilo de C_{1-6} ; haloalquilo de C_{1-10} ; cada uno opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con un fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico, en el que fenilo, fenoxi, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalcoxi de C_{3-6} , heteroarilo, heteroariloxi, un resto heterocíclico puede estar cada uno sustituido anularmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-4} , cicloalcoxi de C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} , ciano, fenilo y fenilo sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} o ciano;

R_3 es $Z-X_2$, en la que Z es CH_2 , CHF , $CHMe$ o CF_2 , y X_2 es OH o un resto de fórmula (a)



25 en la que Z_1 es un enlace directo, CH_2 , CHF , CF_2 u O , y cada uno de R_8 y R_9 , independientemente, es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; y cada uno de R_4 y R_5 , independientemente, es H ; alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o acilo; y cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, es hidroxilo; halógeno; alquilo de C_{1-4} ; cicloalquilo de C_{1-6} ; alcoxi de C_{1-4} ; cicloalcoxi de C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} ; haloalquilo de C_{1-4} ; haloalcoxi de C_{1-4} ; o ciano; en forma libre o en forma de sal.

30 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de los dos sustituyentes adicionales en el anillo A, o cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, está en posición orto con respecto a R_2 .

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada uno de los dos sustituyentes adicionales en el anillo A, o cada uno de R_6 y R_7 , independientemente, es metilo, trifluorometilo, cloro o bromo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 es alquilo de C_{1-7} o alcoxi de C_{1-6} .

7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo de compuestos con los nombres:

Hidrot triflato de (R)-2-amino-4-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol;

Hidrot triflato de (R)-2-amino-4-(3-bromo-5-metil-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol;

Hidrot cloruro de (R)-2-amino-4-(3,5-dibromo-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol;

5 Éster mono-[(R)-2-amino-4-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butílico] del ácido fosfórico;

Hidrot cloruro de (R)-2-amino-4-[3-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-2-metil-butan-1-ol;

Éster mono-[(R)-2-amino-4-[3-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-2-metil-butílico] del ácido fosfórico;

Hidrot cloruro de (R)-2-amino-4-(3-cloro-5-fluoro-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol;

10 Hidrot triflato de (R)-2-amino-4-(3-cloro-5-metoxi-4-pentiloxi-fenil)-2-metil-butan-1-ol;

Hidrot triflato de (R)-2-amino-4-[3-cloro-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-5-metoxi-fenil]-2-metil-butan-1-ol;

Éster mono-[(R)-2-amino-4-[3-cloro-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-5-metoxifenil]-2-metil-butílico] del ácido fosfórico; e

Hidrot triflato de (R)-2-amino-4-[4-(2-bifenil-4-il-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-2-metil-butan-1-ol.

15 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un fármaco, y para uso en la preparación de un medicamento.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un co-agente.