

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 790**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10801761 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2516418**

54 Título: **Profármacos de [4[4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1H-pirrolo-piridin-il)-metanonas y síntesis de los mismos**

30 Prioridad:

23.12.2009 US 289537 P

10.09.2010 FR 1057197

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

31.07.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

CHOI-SLEDESKI, YONG MI y

POLI, GREGORY B.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 481 790 T3

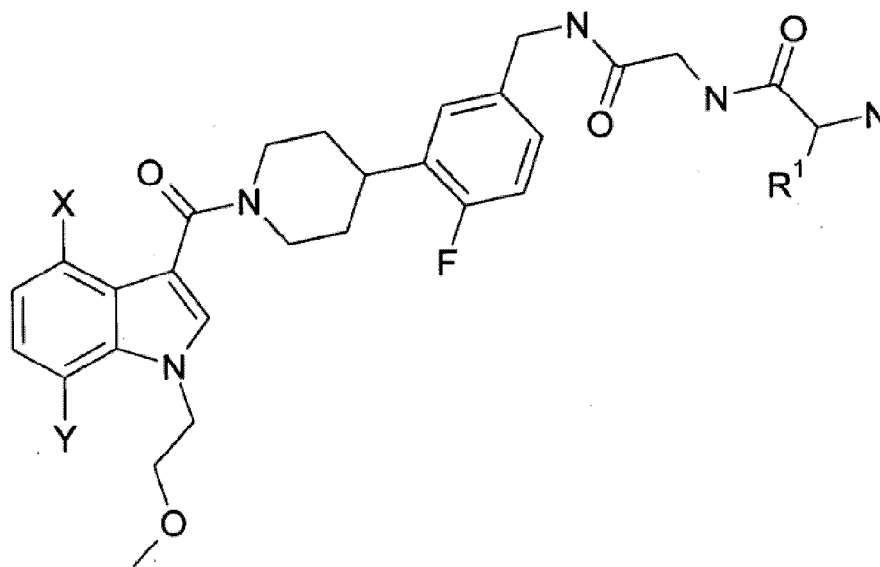
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Profármacos de [4[4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1H-pirrolo-piridin-il)-metanonas y síntesis de los mismos

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 En la presente memoria se proporcionan compuestos nuevos y útiles que tienen actividad de inhibición de triptasa en su forma de profármaco y los intermedios de éstos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y tales compuestos para uso para tratar sujetos que padecen una afección, enfermedad o trastorno que se puede aliviar por la administración de un inhibidor de triptasa incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo, asma y otras enfermedades inflamatorias.



(I)

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las afecciones inflamatorias mediadas por mastocitos, en particular el asma, suponen una preocupación cada vez mayor para la salud pública. El asma a menudo se caracteriza por el desarrollo progresivo de una hiperrespuesta de la tráquea y los bronquios tanto a alérgenos inmunespecíficos como a estímulos químicos o físicos generalizados, lo cual origina el inicio de una inflamación crónica. Los leucocitos que contienen receptores de IgE, particularmente los mastocitos y basófilos, están presentes en el epitelio y en el tejido de músculo liso subyacente de los bronquios. Estos leucocitos inicialmente se activan por la unión de antígenos inhalados específicos a los receptores de IgE que después liberan varios mediadores químicos. Por ejemplo, la desgranulación de mastocitos conduce a la liberación de proteoglicanos, peroxidasa, arilsulfatasa B, quimasa y triptasa, lo cual produce una constricción de los bronquiolos.

20

La triptasa se almacena en los gránulos secretores de mastocitos y es la proteasa secretora principal de los mastocitos humanos. La triptasa se ha implicado en una diversidad de procesos biológicos, incluyendo la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y bronco relajantes (Caughey et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 244, páginas 133-137; Franconi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 248, páginas 947-951; y Tam et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1990, 3, páginas 27-32) y la modulación de la sensibilidad bronquial a histaminas (Sekizawa et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, páginas 175-179).

25

Como resultado, los inhibidores de la β -triptasa pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios (K. Rice y P. A. Sprengler, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 1999, 2(5), páginas 463-474), particularmente en el tratamiento del asma crónico (M. Q. Zhang y H. Timmerman, Mediators Inflamm., 1997, 112, páginas 311-317), y también se pueden usar para tratar o prevenir la rinitis alérgica (S. J. Wilson et al., Clin. Exp. Allergy, 1998, 28, páginas 220-227), enfermedad inflamatoria del intestino (S. C. Bischoff et al., Histopathology, 1996, 28, páginas 1-13), psoriasis (A. Naukkarinen et al., Arch. Dermatol. Res., 1993, 285, páginas 341-346), conjuntivitis (A. A. Irani et al., J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, páginas 34-40), dermatitis atópica (A. Jarvikallio et al., Br. J. J. Dermatol., 1997, 136, páginas 871-877), artritis reumatoide (L.C Tetlow et al., Ann. Rheum. Dis., 1998, 54, páginas 549-555), osteoartritis (M.G. Buckley et al., J. Pathol., 1998, 186, páginas 67-74), artritis gotosa, espondilitis reumatoide y enfermedades de destrucción del cartílago de articulaciones. Además, la β -triptasa ha demostrado ser un potente mitógeno de fibroblastos, lo cual sugiere su implicación en la fibrosis pulmonar, asma y enfermedades pulmonares intersticiales (Ruoss et al., J. Clin. Invest., 1991, 88, páginas 493-499). Por lo tanto, los inhibidores de la triptasa

35

pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de trastornos fibróticos (J.A. Cairns, A.F. Walls, J. Clin. Invest., 1997, 99, páginas 1.313-1.321), por ejemplo, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas y cicatrices hipertróficas.

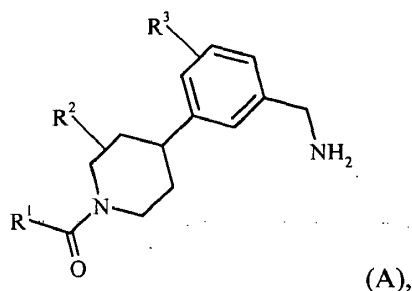
5 Además, los inhibidores de la triptasa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del infarto de miocardio, apoplejía, angina y otras consecuencias de la rotura de placas ateroscleróticas (M. Jeziorska et al, J. Pathol., 1997, 182, páginas 115-122).

También se ha descubierto que la triptasa activa la prostomelisin que a su vez activa la colagenasa, iniciándose de esta manera la destrucción del cartílago y del tejido conectivo periodontal, respectivamente.

10 Por lo tanto, los inhibidores de la triptasa podrían ser útiles en el tratamiento o prevención de la artritis, enfermedad periodontal, retinopatía diabética y crecimiento tumoral (W.J. Beil et al., Exp. Hematol., 1998, 26, páginas 158-169). También, los inhibidores de la triptasa pueden ser útiles en el tratamiento de la anafilaxia (L. B. Schwarz et al., J. Clin. Invest., 1995, 96, páginas 2-702-2.710), esclerosis múltiple [M. Steinhoff et al., Nat. Med. (N. Y.), 2000, 6(2), páginas 151-158], úlceras pépticas e infecciones por virus sinciales.

15 La Patente de EEUU 6.977.263 describe compuestos que incluyen [(bencilamina)-piperidin-1-il] (aril o heteroaril)metanona como inhibidores de triptasa, y describe usos potenciales de dichos compuestos debido a que la triptasa está implicada en una diversidad de procesos biológicos, que incluyen la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y bronco relajantes (Caughey, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 244, páginas 133, 137; Franconi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 248, páginas 947-951; y Tam et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1990, 3, páginas 27-32) y la modulación de la sensibilidad bronquial a histaminas (Sekizawa et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, páginas 175-179).

20 La patente de EE.UU. 6.977.263 describe más en particular los compuestos de fórmula A, su preparación, y su uso para el tratamiento de estados patológicos capaces de ser modulados por la inhibición



25 de triptasa. La patente de EE.UU. 6.977.263 describe también que R1 de fórmula A puede ser un grupo arilo o heteroarilo. Los grupos heteroarilo que se ejemplifican en la patente de EE.UU. 6.977.263 son alquilpiridilo, alquilquienilo, e indolo.

El documento WO2010/022196 describe [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-44-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanoato como un inhibidor de la triptasa de mastocitos.

El documento WO01/90101 describe derivados de arilmetilamina como inhibidores de triptasa.

30 De acuerdo con esto, lo que se necesita es un compuesto nuevo y útil que tenga propiedades farmacéuticas particularmente valiosas, en su capacidad para inhibir la triptasa y que sea fácilmente biodisponible. Dicho compuesto debe tener utilidad para tratar a un paciente que padece afecciones que se pueden aliviar por la administración de un inhibidor de triptasa, por ejemplo, afecciones inflamatorias mediadas por mastocitos, inflamación y enfermedades o trastornos relacionados con la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y bronco relajantes.

35 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento o mejora de la degeneración macular en un paciente.

40 Degeneración macular es el término general para un trastorno en el que una parte de la retina llamada mácula se deteriora. La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es el tipo más común de degeneración macular. Se ha informado de que en los Estados Unidos, la DMAE es la causa principal de ceguera en las personas mayores de 55 años. Más de 10 millones de personas en los EE.UU. están afectadas por esta enfermedad, que incluye el 23% de las personas mayores de 90 años. (www.webmd.com/eye-health/macular-degeneration/macular-degeneration-overview).

45 Hay diversos tipos de degeneración macular que aquejan a los pacientes. Un tipo de degeneración macular es la degeneración macular "seca". La degeneración macular seca es una etapa temprana del trastorno, en la que sobre la mácula se deposita un pigmento. La deposición de este pigmento puede ser el resultado del envejecimiento o del

adelgazamiento de los tejidos maculares. Como resultado de esta deposición de pigmento, se puede producir gradualmente una pérdida de la visión central. Muchas veces, la DMAE empieza con la degeneración macular seca.

Otro tipo de DMAE es la degeneración macular "húmeda". La degeneración macular húmeda es un tipo neovascular de degeneración en el que los vasos sanguíneos bajo la retina crecen anormalmente y empiezan a tener filtraciones. Como resultado de estas filtraciones, se produce un daño permanente en las células fotosensibles de la retina, que al final causa la muerte de estas células y, con ello, puntos ciegos. A diferencia de la degeneración macular seca, en la que la pérdida de visión puede ser menor, la pérdida de visión que se produce en la degeneración macular húmeda puede ser grave. De hecho, se ha informado de que aunque sólo el 10% de los afectados por DMAE padecen degeneración macular húmeda, el 66% de los afectados por DMAE que padecen una pérdida visual significativa pueden atribuir directamente esa pérdida a la degeneración macular húmeda.

Dado que las causas de la degeneración macular son desconocidas, ha habido sólo un éxito limitado en determinar las causas del trastorno. Además, los tratamientos para la degeneración macular han tenido sólo un éxito limitado. Hasta la fecha, no hay ningún tratamiento aprobado por la FDA contra la degeneración macular seca y se usa la intervención nutricional para impedir la progresión de la degeneración macular húmeda.

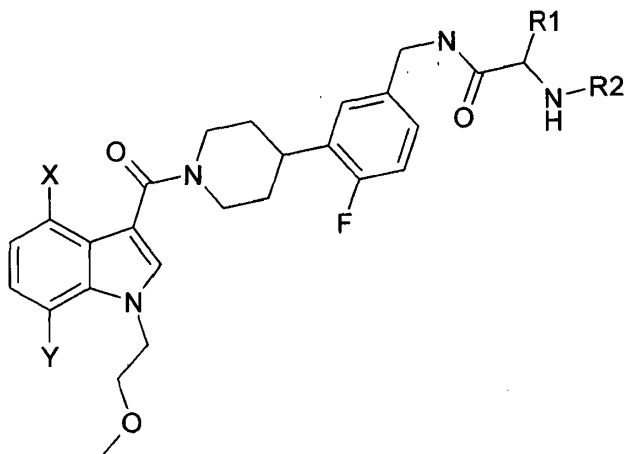
Además, la administración de un compuesto al paciente que padece degeneración macular modula la actividad de un inmunocito en el paciente. La actividad de numerosos tipos de inmunocitos se puede modular. Los ejemplos de tales inmunocitos incluyen una célula asesina natural (célula NK), una célula T asesina natural (célula NKT), un mastocito, una célula dendrítica y un granulocito seleccionado del grupo constituido por un eosinófilo, un basófilo y un neutrófilo. Naturalmente, la actividad de una combinación de estas células también se puede modular.

Además, también se puede usar un compuesto de fórmula I de la presente invención para tratar o aliviar la neovascularización coroidal, que a su vez también trata o alivia la degeneración macular húmeda en el paciente.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en tratar a un paciente que necesite un alivio de AMD con un compuesto de Fórmula I.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a 2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(alquil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamidas sustituidas (compuestos de fórmula I)



(I);

a la síntesis de dichos compuestos y/o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de dicho compuesto, y a un método de tratamiento de pacientes que lo necesitan. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula I como un profármaco de un inhibidor de triptasa que comprende introducir el compuesto en una composición que comprende triptasa. Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece, o es propenso a padecer, una afección fisiológica que necesita la mejora de un inhibidor de triptasa que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1. La presente invención también está dirigida a la preparación de un compuesto de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

5 Como se ha usado anteriormente y como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, se entenderá que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

10 Tal y como se usa en la presente memoria, se entiende que el término "compuesto de la presente invención", y expresiones equivalentes, incluye el compuesto de fórmula I, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, incluyendo la expresión la sal farmacéuticamente aceptable y el solvato, por ejemplo el hidrato. De forma similar, se entiende que la referencia a los intermedios, se reivindicuen o no se reivindicuen, incluye las sales y solvatos cuando lo permita el contexto. Por claridad, cuando el contexto lo permite, algunas veces ciertos casos particulares están indicados en el texto, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto lo permite.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la terapia profiláctica así como el tratamiento de una afección establecida.

15 "Paciente" significa un ser humano u otro mamífero.

"Cantidad eficaz" pretende describir una cantidad de un compuesto eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

20 "Profármaco" significa un compuesto que es adecuado para administrarse a un paciente sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se puede convertir in vivo por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en el compuesto de la presente invención. Un análisis minucioso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Realizaciones particulares

25 Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece una afección fisiológica que puede aliviarse por medio de la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I. Las realizaciones particulares de afecciones fisiológicas que pueden tratarse con el compuesto de la presente invención incluyen, pero por supuesto sin limitación, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, inflamación de las articulaciones, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, 30 artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriásica, y otras enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones. Otras realizaciones de afecciones fisiológicas que pueden tratarse por la presente invención incluyen afecciones fisiológicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), exacerbaciones de COPD, destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis vernal, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis, esclerodermia, 35 fibrosis pulmonar, degeneración macular aguda, degeneración macular, degeneración macular húmeda, cirrosis hepática, fibrosis de miocardio, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, diversas afecciones dermatológicas, por ejemplo, dermatitis atópica y psoriasis, infarto de miocardio, apoplejía, angina y otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas, así como enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas e infecciones por virus sincitiales.

40 En una realización particular, la presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece asma, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

45 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece EPOC, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece exacerbaciones de EPOC, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

50 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece rinitis alérgica, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece inflamación de las articulaciones, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece degeneración macular, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

5 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece degeneración macular húmeda, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece degeneración macular aguda, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

10 Además, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide antiinflamatorio y un agente antiinflamatorio, y un vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En tal composición, el compuesto de fórmula I y el segundo compuesto están presentes en cantidades que proporcionan una actividad terapéuticamente eficaz, es decir, un efecto aditivo o sinérgico. Las enfermedades o trastornos inflamatorios particulares que pueden tratarse con dicha composición farmacéutica incluyen, pero no están limitados a, asma.

Además, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno inflamatorio, que comprende administrar al paciente el compuesto de fórmula I y un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide antiinflamatorio y un agente antiinflamatorio. En dicho método, el compuesto de fórmula I y el segundo compuesto están presentes en cantidades que proporcionan una actividad terapéuticamente eficaz, es decir, un efecto aditivo o sinérgico. En dicho método, el compuesto de la presente invención puede administrarse al paciente antes que un segundo compuesto, un segundo compuesto puede administrarse al paciente antes que un compuesto de la presente invención, o un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto pueden administrarse conjuntamente. Más adelante se describen ejemplos particulares de agonistas adrenérgicos, anticolinérgicos, corticosteroides antiinflamatorios y agentes antiinflamatorios que tienen aplicación según el método.

Composiciones farmacéuticas

Como se ha explicado anteriormente, el compuesto de la presente invención presenta actividad farmacológica útil y, de acuerdo con esto, puede incorporarse en una composición farmacéutica y usarse en el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos. De esta manera, la presente invención proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable de éste. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" preferiblemente significa que está aprobado por una agencia reguladora gubernamental, en particular el gobierno Federal o un gobierno estatal, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden prepararse según los métodos habituales usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, tensoactivos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las mezclas oleosas pueden presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación sostenida, gránulos, polvos, disoluciones o suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizadores con el fin de obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan en general de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y las afecciones a observar en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar comprimidos pueden usarse excipientes tales como lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón no modificado, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, xilitol, dextratos, fructosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico anhidro, sulfato cálcico, junto con aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, almidón pregelatinizado, almidón, polietilenglicoles, poli(óxido de etileno), policarbofilos, gelatina y goma arábiga, y agentes disgregantes tales como croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, almidón, celulosa microcristalina, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos junto con lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicoles, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, laurilsulfato sódico y deslizantes tales como dióxido de silicio, talco, almidón, junto con algunos agentes humectantes adecuados tales como laurilsulfato sódico, ésteres de sorbitán, ésteres de ácidos grasos o de ácido graso de polioxietileno, poloxámero, éter de polioxietileno, docusato sódico, aceite de ricino polietoxilado, y cloruro de benzalconio. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar cargas tales como lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón no modificado, celulosa microcristalina silicificada sola o una mezcla de dos o más cargas, con y sin aglutinantes como se han descrito anteriormente junto con uno o más agentes humectantes adecuados, disgregantes, deslizantes, lubricantes, etc., como se ha indicado

anteriormente. Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

También pueden usarse diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables también pueden ser agua estéril y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es una sustancia inerte preferida cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como sustancias líquidas, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen manitol, albúmina de suero humano (HSA), almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares.

Naturalmente, una composición farmacéutica de la presente invención contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. Aunque la inyección intravenosa es una forma muy eficaz de administración, pueden emplearse otros modos, tales como inyección, o administración oral, nasal o parenteral, que se describen más adelante.

El compuesto de fórmula I posee actividad de inhibición de la triptasa de acuerdo con los ensayos descritos en la bibliografía y descritos más adelante en este documento, considerándose que los resultados de los ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. Además, el compuesto de la fórmula I es un profármaco de un compuesto que posee actividad de triptasa *in vitro* según el ensayo descrito en la bibliografía. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una composición que la comprende para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a padecer, una afección que puede mejorar por medio de la administración de un inhibidor de triptasa. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I es útil para tratar una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, inflamación de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide y otros estados artríticos tales como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica, osteoartritis u otra enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, o enfermedades de la destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis primaveral, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, diversas afecciones dermatológicas, por ejemplo, dermatitis atópicas y psoriasis, infarto de miocardio, apoplejía, angina, u otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas, así como enfermedad periodontal, retinopatía diabética, degeneración macular, degeneración macular aguda, degeneración macular húmeda, tumores, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas o una infección producida por un virus sincitial.

Según otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente humano o animal que padece, o es propenso a padecer, condiciones que pueden mejorar por medio de la administración de un inhibidor de triptasa, por ejemplo, las condiciones descritas anteriormente en la presente memoria, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de compuesto de la invención o una composición que contiene un compuesto de la invención.

Terapia de Combinación

Como se ha explicado anteriormente, dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar en combinación con el compuesto de fórmula I, pueden emplearse otros agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, en el tratamiento del asma, pueden incluirse agonistas beta-adrenérgicos tales como albuterol, terbutalina, formoterol, fenoterol o prenalina, así como anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, corticosteroides antiinflamatorios tales como dipropionato de beclometasona, triancinolona acetona, flunisolida o dexametasona, y agentes antiinflamatorios tales como cromoglicato sódico y nedocromil sódico. Por lo tanto, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide antiinflamatorio y un agente antiinflamatorio; y un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. En la presente memoria se describen vehículos farmacéuticos particulares que tienen aplicaciones en esta composición farmacéutica.

Además, la presente invención se extiende a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece asma, que comprende administrar al paciente el compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide antiinflamatorio y un agente antiinflamatorio. En tal método de combinación, el compuesto de la presente invención puede administrarse antes de la administración del segundo compuesto, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del segundo compuesto, o el compuesto de la presente invención y el segundo compuesto puede administrarse conjuntamente.

Modos de Administración

De acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, puede introducirse por vía parenteral, transmucosa, por ejemplo, oral, nasal, intraocular, pulmonar o rectal, o por vía transdérmica a un paciente.

5 Administración Oral

Se contemplan para uso en la presente memoria formas de dosificación sólidas orales, que se describen de forma general en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton PA 18042) en el Capítulo 89. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos o grageas, obleas o gránulos. Además, puede usarse la encapsulación liposomal o en proteínoides para formular las presentes composiciones (por ejemplo, como microesferas proteínoides presentadas en la patente de Estados Unidos N° 4.925.673). Puede usarse encapsulación liposómica, y los liposomas pueden modificarse con diversos polímeros (por ejemplo, patente de Estados Unidos N° 5.013.556). Una descripción de formas de dosificación sólidas posibles para un agente terapéutico se proporciona en Marshall, K. En: Modern Pharmaceutics Editado por G.S. Banker y C.T. Rhodes, Capítulo 10, 1979. En general, la formulación incluirá un compuesto de la presente invención e ingredientes inertes que permiten la protección frente al medio de estómago, y la liberación del material biológicamente activo, es decir, un compuesto de la presente invención, en el intestino.

También se contemplan específicamente formas de dosificación oral del compuesto de la presente invención. Dicho compuesto puede modificarse químicamente de forma que la administración oral sea más eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la propia molécula componente, donde dicho resto permite (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) la absorción en la corriente sanguínea desde el estómago o el intestino. También se desea el aumento de la estabilidad global del compuesto de la presente invención y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Los ejemplos de dichos restos incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, 198 1, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" en: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, NY, págs. 367-383; Newmark, et al., 1982, J. Appl. Biochem. 4:185-189. Otros polímeros que podrían usarse son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Para usos farmacéuticos, como se ha indicado anteriormente, se prefieren restos de polietilenglicol.

Para el compuesto de la presente invención, la localización de liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleo) o el intestino grueso. Un experto en la técnica dispone de formulaciones que no se disolverán en el estómago, liberando el material en el duodeno o en cualquier parte del intestino. Preferiblemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del medio del estómago, bien por medio de la protección del compuesto de la presente invención o por medio de la liberación del compuesto más allá del medio del estómago, tal como en el intestino.

Para asegurar una resistencia gástrica completa, es esencial un recubrimiento impermeable a un valor de pH de al menos 5,0. Son ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, acetato ftalato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S, y goma laca. Estos recubrimientos pueden usarse como películas mixtas.

También se puede usar un recubrimiento o mezcla de recubrimientos en comprimidos, que no están destinados para la protección frente al estómago. Éste puede incluir recubrimientos de azúcar o recubrimientos que hacen que el comprimido sea más fácil de tragar. Las cápsulas pueden constar de una cubierta dura (tal como gelatina) para administrar el agente terapéutico seco, es decir, en forma de polvo; en el caso de la formas líquidas, puede usarse una cubierta de gelatina blanda. El material de la cubierta de obleas podría ser almidón espeso u otro papel comestible. En el caso de las píldoras, grageas, comprimidos moldeados o triturados de comprimidos, pueden usarse técnicas de amasado en húmedo.

El agente terapéutico puede incluirse en la formulación como multiparticulados finos en forma de gránulos o bolitas con un tamaño de partículas de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración en cápsulas también podría ser como un polvo, tabletas ligeramente comprimidas o incluso como comprimidos. El agente terapéutico podría prepararse por compresión.

Pueden incluirse agentes colorantes y aromatizantes. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede formularse (tal como por medio de encapsulación en liposomas o microesferas) y después introducirse en un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contiene agentes colorantes y aromatizantes.

Se puede diluir o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir carbohidratos, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. También pueden usarse ciertas sales inorgánicas como cargas, incluyendo trifosfato cálcico, carbonato de magnesio y cloruro sódico. Algunos diluyentes disponibles en el mercado son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

En la formulación de los agentes terapéuticos en una forma de dosificación sólida pueden incluirse disgregantes. Los materiales usados como disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón, incluyendo el disgregante comercial basado en almidón, Explotab. También puede usarse almidón glicolato sódico, Amberlite, carboximetilcelulosa sódica, ultramilopectina, alginato sódico, gelatina, piel de naranja, carboximetil celulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de los disgregantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Como disgregantes y como aglutinantes pueden usarse gomas en polvo, y éstas pueden incluir gomas en polvo tales como agar, Karaya o tragacanto. También son útiles como disgregantes el ácido gálico y su sal de sodio.

Pueden usarse aglutinantes para mantener unido el agente terapéutico para formar un comprimido duro e incluyen materiales procedentes de productos naturales tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). En disoluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico puede usarse tanto polivinilpirrolidona (PVP) como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En las formulaciones del agente terapéutico se puede incluir un agente contra la fricción para impedir la adherencia durante el proceso de formulación. Pueden usarse lubricantes como una capa entre el agente terapéutico y la pared de la matriz, y estos pueden incluir, pero sin limitación; ácido esteárico, incluyendo sus sales de calcio y de magnesio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También pueden usarse lubricantes solubles tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Podrían añadirse deslizantes que mejoren las propiedades de fluidez del fármaco durante la formulación y que ayuden a la redistribución durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar a la disolución del agente terapéutico en el medio acuoso, podría añadirse un tensoactivo como agente humectante. Los tensoactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Se podrían usar detergentes catiónicos e incluirían cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio. La lista de detergentes no iónicos potenciales que podrían incluirse en la formulación como tensoactivos es laurmacrogol 400, estearato de polioxilo 40, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado 10,50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40,60,65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetil celulosa. Estos tensoactivos podrían estar presentes en la formulación de un compuesto de la presente invención solos o como una mezcla en diferentes relaciones.

Son aditivos que potencialmente aumentan la absorción del compuesto de la presente invención, por ejemplo, los ácidos grasos ácido oleico, ácido linoleico y ácido linoléico. Puede ser deseable una formulación oral de liberación controlada. El fármaco podría incorporarse en una matriz inerte que permita la liberación por mecanismos de difusión o infiltración, por ejemplo gomas. En la formulación también pueden incorporarse matrices de degeneración lenta. Algunos recubrimientos entéricos también tienen un efecto de liberación retardada.

Otra forma de liberación controlada de este agente terapéutico es por medio de un método basado en el sistema terapéutico Oros (Alza Corp.), es decir, el fármaco se encierra en una membrana semipermeable que permite la entrada de agua y expulsa el fármaco a través de una sola abertura pequeña debido a efectos osmóticos.

Para la formulación pueden usarse otros recubrimientos. Éstos incluyen una diversidad de azúcares que podrían aplicarse en una bandeja de recubrimiento. El agente terapéutico también podría proporcionarse en un comprimido recubierto con película y los materiales usados en este caso se dividen en dos grupos. Los primeros son los materiales no entéricos e incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil-metil celulosa, carboxi-metil celulosa sódica, povidona y los polietilenglicoles. El segundo grupo consta de los materiales entéricos que son comúnmente ésteres de ácido ftálico.

Podría usarse una mezcla de materiales para proporcionar el recubrimiento de película óptimo. El recubrimiento de película puede realizarse en un recubridor de bandeja o un lecho fluidizado o por medio de recubrimiento por compresión.

Administración Pulmonar

En la presente memoria también se contempla la administración pulmonar del compuesto de la presente invención, sólo o en una composición farmacéutica. El compuesto se administra a los pulmones de un mamífero mientras se inhala y atraviesa el revestimiento del epitelio pulmonar hasta llegar a la corriente sanguínea. Otros informes de esto incluyen Adjei et al., 1990, Pharmaceutical Research, 7:565-569; Adjei et al., 1990, International Journal of Pharmaceutics, 63: 135-144 (acetato de leuprolide); Braquet et al., 1989, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 13 (supl. 5): 143-146 (endotelina-1); Hubbard et al., 1989, Annals of Internal Medicine, Vol. III, págs. 206-212 (al-antitripsina); Smith et al., 1989, J. Clin. Invest. 84: 1145- 1146 (a-1-proteinasa); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery 11, Keystone, Colorado, marzo, (hormona del crecimiento humana recombinante); Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488 (interferón- γ factor de necrosis tumoral alfa) y Platz et al., Patente de Estados Unidos N° 5.284.656 (factor estimulador de colonias de granulocitos). En la patente de Estados Unidos N° 5.451.569, expedida del 19 de septiembre de 1995 a Wong et al, se describe un método y composición para la administración pulmonar de fármacos para conseguir un efecto sistémico.

Para uso en la práctica de esta invención se contempla una amplia serie de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

5 Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles comercialmente adecuados para la práctica de esta invención son el nebulizador Ultravent, fabricado por Wallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri; el nebulizador Acorn I1, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colorado; el inhalador de dosis medidas Ventolin fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Massachusetts, por nombrar algunos. Todos estos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para la distribución del compuesto de la presente invención. Típicamente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propulsor apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en terapia. Además, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microsferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos. Un compuesto modificado químicamente de la presente invención también puede prepararse en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o del tipo de dispositivo empleado.

15 Las formulaciones adecuadas para uso con un nebulizador, en chorro o ultrasónico, típicamente comprenderán el compuesto de la presente invención disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a 25 mg de compuesto por ml de solución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar sencillo (p.ej. para la estabilización y regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensoactivo para reducir o prevenir la agregación inducida en la superficie del compuesto producida por la atomización de la solución para formar el aerosol.

20 Las formulaciones para uso con un dispositivo inhalador de dosis medida generalmente comprenderán un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la invención suspendido en un propulsor con la ayuda de un tensoactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarburo, hidrocloreofluorocarburo, hidrofluorocarburo o hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los tensoactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. También puede ser útil como tensoactivo el ácido oleico.

25 Las formulaciones para distribuir desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene el compuesto de la invención, y también pueden incluir un agente para proporcionar volumen, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo, por ejemplo, de 50 a 90% en peso de la formulación. Lo más ventajoso es que el compuesto de la presente invención se prepare en forma de partículas con un tamaño medio de partículas menor de 10 μm (o micrómetros), lo más preferiblemente 0,5 a 5 μm , para proporcionar la administración más eficaz en un sitio distal del pulmón.

Administración Nasal

35 También se contempla la administración nasal del compuesto de la presente invención. La administración nasal permite el paso del compuesto a la corriente sanguínea directamente después de administrar el producto terapéutico en la nariz, sin la necesidad de la deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para administración nasal incluyen las que tienen dextrano o ciclodextrano.

Suministro intraocular

40 También se contempla la administración intraocular del compuesto de la presente invención. Se conocen en la técnica diversos y numerosos métodos para la administración intraocular de un fármaco. La administración intraocular permite el paso del compuesto al humor acuoso directamente tras la administración del producto terapéutico en el ojo, sin necesidad de la administración oral del producto. Las formulaciones para la administración intraocular pueden incluir, pero sin limitación, soluciones o suspensiones en medios acuosos o no acuosos.

45 Administración Transdérmica

Se conocen diversos y numerosos métodos en la técnica para la administración transdérmica de un fármaco, p.ej., mediante un parche transdérmico. Los métodos de administración transdérmica tienen aplicaciones en la presente invención. Se describen parches transdérmicos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 5.407.713, expedida el 8 de abril de 1995 a Rolando et al.; patente de Estados Unidos N° 5.352.456, expedida el 4 de octubre de 1994 a Fallon et al.; patente de Estados Unidos N° 5.332.213 expedida el 9 de agosto de 1994 a D'Angelo et al.; patente de Estados Unidos N° 5.336.168, expedida el 9 de agosto de 1994 a Sibalis; patente de Estados Unidos N° 5.290.561, expedida el 1 de marzo de 1994 a Farhadieh et al.; patente de Estados Unidos N° 5.254.346, expedida el 19 de octubre de 1993 a Tucker et al.; patente de Estados Unidos N° 5.164.189, expedida el 17 de noviembre de 1992 a Berger et al.; patente de Estados Unidos N° 5.163.899, expedida el 17 de noviembre de 1992 a Sibalis; patente de Estados Unidos N° 5.088.977 y 5.087.240, ambas expedidas el 18 de febrero de 1992 a Sibalis; patente de Estados Unidos N° 5.008.110, expedida el 16 de abril de 1991 a Benecke et al.; y Patente de EE.UU. N° 4.921.475, expedida el 1 de mayo de 1990 a Sibalis.

Se puede apreciar fácilmente que se puede potenciar una ruta transdérmica de administración mediante el uso de un potenciador de penetración dérmica, por ejemplo, tal como los potenciadores descritos en la patente de EE.UU. No. 5.164.189 (supra), patente de EE.UU. No.5.008.110 (supra), y patente de EE.UU. No. 4.879.119, publicadas el 7 de Noviembre de 1989 a Aruga et al.

5 Administración Tópica

Para la administración tópica, pueden usarse geles (basados en agua o en alcohol), cremas o pomadas que contienen compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden incorporar también en un gel o en una base de matriz para la aplicación en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

10 Administración Rectal

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen el compuesto de la invención.

Dosificaciones

15 El porcentaje de ingrediente activo en la composición de la invención puede variarse, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, se pueden administrar formas farmacéuticas unitarias aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la afección del paciente. En el adulto, las dosis son en general de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal al día mediante inhalación, de
20 de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg por kg de peso corporal al día mediante administración oral, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg por kg de peso corporal al día mediante administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis serán determinadas de acuerdo con los factores característicos del sujeto a tratar, tales como la edad, el peso, el estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto
25 medicinal.

Además, el compuesto de acuerdo con la invención puede administrarse tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho menor. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo al ritmo de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos
30 fisiológicos de cada paciente particular. En general, el producto activo se puede administrar de forma oral 1 a 4 veces por día. Por supuesto, para ciertos pacientes, no será necesario prescribir más de una o dos dosis por día.

Naturalmente, un paciente en el que la administración del compuesto de la presente invención es un régimen terapéutico eficaz es preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal. De esta manera, como puede apreciarse fácilmente por un experto en la técnica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son
35 particularmente adecuadas para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluyendo pero sin limitación animales domésticos, tales como gatos o perros, animales de granja tales como, pero sin limitación, vacas, caballos, cabras, ovejas y cerdos, animales salvajes (tanto en estado salvaje como en un zoológico, animales de investigación tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., es decir, para uso veterinario.

40 Detalles de preparación

El compuesto de fórmula I puede prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo que se entiende métodos usados en la presente memoria o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989, o como se describe en la presente memoria.

45 En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos amino, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales conforme a la práctica convencional, véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991. En particular, el compuesto de fórmula I se puede preparar como se muestra en los Ejemplos 1-20 más adelante. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención
50 es un profármaco quiral cuya preparación comprende una síntesis convergente.

Tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, debe entenderse que las siguientes abreviaturas y definiciones, a menos que se indique de otra manera, tienen los siguientes significados:

Lista de Abreviaturas

APCI ionización química a presión atmosférica

ES 2 481 790 T3

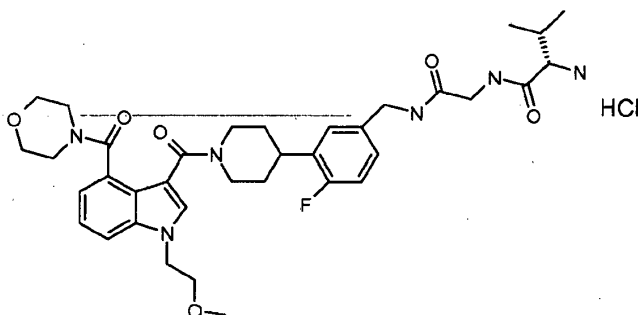
	BOC	dicarbonato de terc-butilo
	Anhídrido de BOC	anhídrido de dicarbonil di-terc-butilo
	t-Bu	terc-butilo
	t-BuOH	terc-butanol
5	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CD ₃ OD	metanol deuterado
	DCM	diclorometano, CH ₂ Cl ₂ o cloruro de metileno
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
10	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DMSO-d ₆	sulfóxido de dimetilo-d ₆
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	eq	equivalente(s)
	Et	Etilo
15	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	trietilamina
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
20	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	H ₂	hidrógeno
	L	Litro
	LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	M	molar
25	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	megahercios
30	min	minuto
	OMe	metóxido
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaCl	cloruro sódico
35	NaOH	hidróxido de sodio
	NaI	yoduro sódico
	NaOMe	metóxido sódico

	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
	n-BuOAc	acetato de n-butilo
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	Paladio sobre carbono
5	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina) paladio
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (II)
	PdCl ₂ dppf	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)
	Pd(dtbpf)Cl ₂	dicloruro de (1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno) paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
10	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	P(Cy) ₃	triciclohexilfosfina
	t-Bu ₃ P	tri-t-butilfosfina
	PPh ₃	trifenilfosfina
	PrOH	propanol
15	i-PrOH	iso-propanol
	Pt/C	platino sobre carbono
	t-BuOK	terc-butóxido potásico
	ta	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
20	sat	saturado
	SiO ₂	sílice
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
25	TMS	trimetilsililo

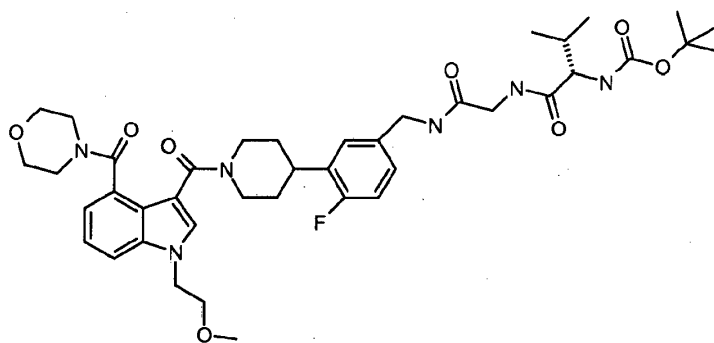
Detalles de preparación

EJEMPLO 1

Hidrocloreto de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-bencilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida

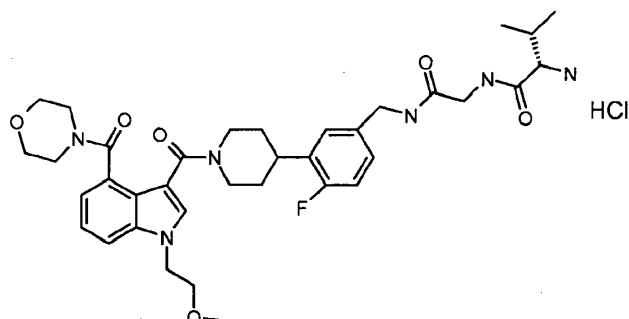


30 1A. Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[(4-Fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-bencilcarbamoil)-metil]-carbamoil)-2-metil-propil)-carbámico



Se disolvió hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-metanona (100 mg, 0,18 mmoles) en DMF (2,6 mL) bajo nitrógeno y se agitó a 0°C durante 5 min. A esto se añadió secuencialmente hidroxibenzotriazol (77 mg, 0,57 mmoles), BOC-Val-Gly-OH (59 mg, 0,21 mmoles), trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmoles) seguido de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (41 mg, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con disolución salina concentrada (30 mL). La disolución salina concentrada se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 30 mL) y las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido cítrico al 10% (2 x 30 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 30 mL) y disolución salina concentrada (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente para rendir éster terc-butílico del ácido (1-[[[4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-benzilcarbamoil]-metil]-carbamoil]-2-metil-propil)-carbámico (100 mg, 72%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,98-6,85 (m, 1H), 5,00-4,90 (br s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,85-3,70 (br m, 2H), 3,7-3-(t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20-2,90 (br m, 2H), 1,90-1,60 (br m, 6H), 1,30-1,24 (m, 10H), 1,80-1,70 (br m, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 57,60 (s, 1F); MS mlz: [M+H]⁺ = 779.

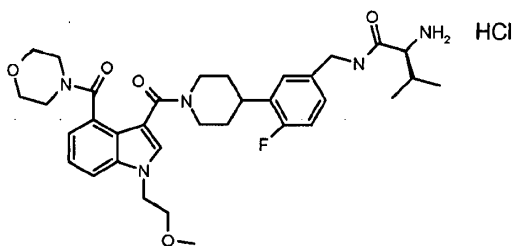
1. Hidrocloreto de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-benzilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida



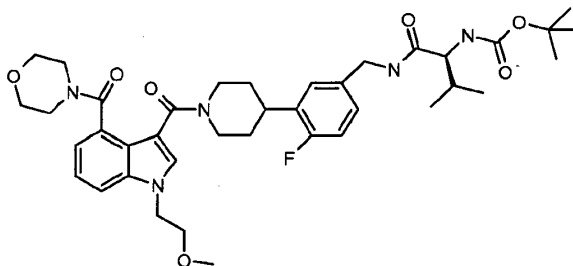
Se añadió 4N HCl en dioxano (2,5 mL) a éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[[[4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-benzilcarbamoil)-metil]-carbamoil]-2-metil-propil)-carbámico (0,94 mg, 0,12 mmoles). La disolución incolora resultante se agitó bajo N₂ a ta toda la noche. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el resto se trituró con Et₂O (10 mL). La capa etérea se eliminó y el sólido amarillo claro se lavó con Et₂O (3x10 mL). El sólido se secó en vacío para rendir el producto (85 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74-8,71 (m, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,20 (br s, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,01-6,98 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 6H), 1,11-1,07 (m, 1H), 0,94 (d, 6H); MS m/z: [M+H]⁺ = 679.

30 EJEMPLO 2

Hidrocloreto de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-benzil)-3-metil-butiramida

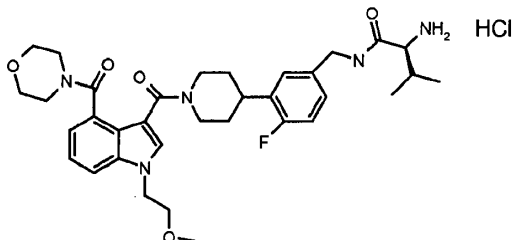


2A. Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-Fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1A usando BOC-L-Val-OH como material de partida. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,45 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,72 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,19-2,95 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 6H), 1,59 (s, 9H), 1,27-1,24 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 6H); MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 722$.

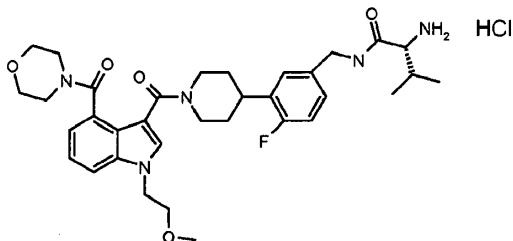
10 2 Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



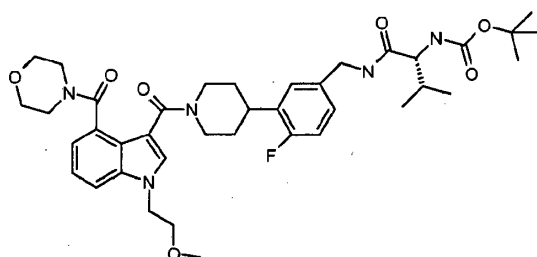
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1B usando éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico (0,134 mg, 0,18 mmoles) como material de partida. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (br s, 1H), 8,14 (br s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22-7,08 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,42-4,17 (m, 4H), 3,75-3,62 (m, 4H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,09-2,89 (m, 4H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 6H), 1,05 (t, 1H), 0,87 (d, 6H); MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622$.

EJEMPLO 3

20 Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida

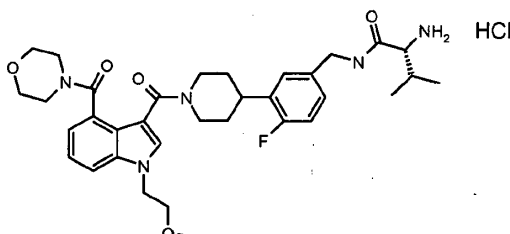


3A. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(4-Fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1A usando BOC-D-Val-OH como material de partida. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,36 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,39 (br s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 6H); MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 722$.

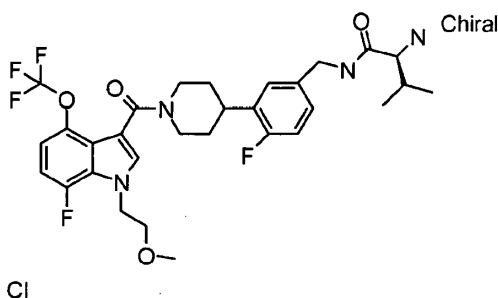
3. Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



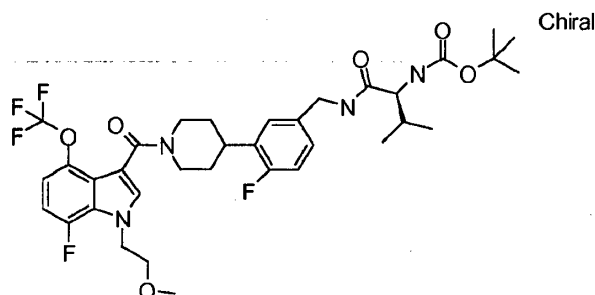
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1B usando éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico como material de partida. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (br s, 1H), 8,14 (br s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30-7,12 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 4,41-4,19 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 6H), 1,09 (t, 1H), 0,91 (d, 6H); MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 622$.

15 EJEMPLO 4

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



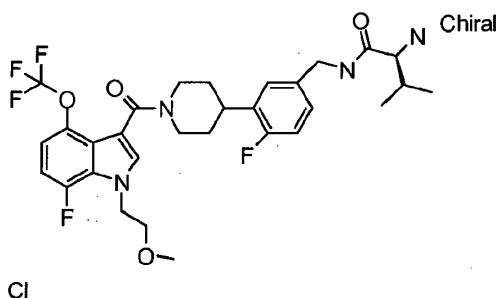
- 20 4A. Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-Fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico



Una disolución de hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (0,3g, 0,55 mmoles), BOC-Val-OH (0,143g, 0,66 mmoles), EDCI (0,126g,

0,66 mmoles), HOBT (0,224g, 1,65 mmoles), y Et₃N (0,23 ml, 1,65 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) se agitó a ta toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10% y disolución salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía flash en SiO₂ eluyendo con 3% MeOH / CH₂Cl₂ rindió el producto deseado (0,39 g, 99%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,3 (bs, 1H), 5,0 (bs, 1H), 4,5-4,3 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0-1,6 (m, 6H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (m, 6H). MS *m/z*: [M+H]⁺ = 711.

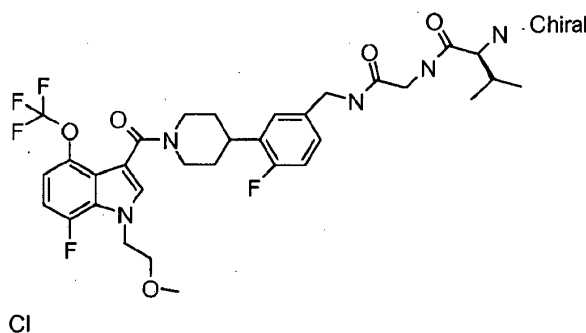
4. Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



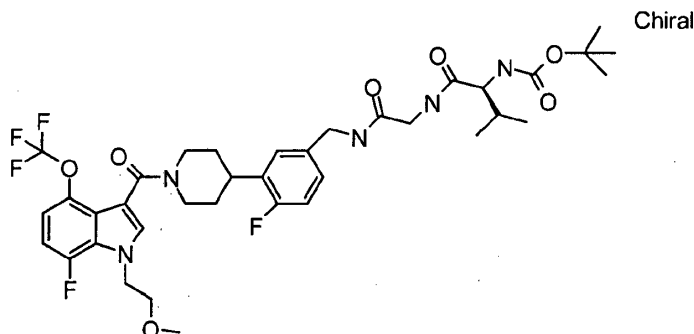
A una disolución de éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico (0,35g, 0,49 mmoles) en éter (20 mL) se añadió 2M HCl en éter (10 mL, 20,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta toda la noche. El precipitado resultante se recogió para proporcionar el producto del título (260 mg, 82%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,0 (m, 1H), 8,3 (bs, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 4,5 (m, 2H), 4,4-4,2 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,85-1,5 (m, 4H), 0,9 (m, 6H). MS *m/z*: [M+H]⁺ = 611.

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida



5A. Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[(4-Fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-carbamoil)-2-metil-propil)-carbámico

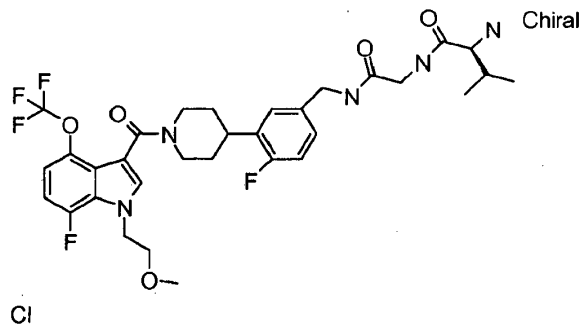


Una disolución de hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (0,3g, 0,55 mmoles), BOC-Val-GlyOH (0,18g, 0,66 mmoles), EDCI (0,126g, 0,66 mmoles), HOBT (0,224g, 1,65 mmoles), y Et₃N (0,23 ml, 1,65 mmoles) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y disolución

salina concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía flash en SiO_2 eluyendo con 3% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó el producto deseado (0,4 g, 95%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,7 (bs, 1H), 5,1 (bs, 1H), 4,5-4,3 (m, 4H), 4,1-3,7 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 6H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (m, 6H). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768$.

5

5. Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida

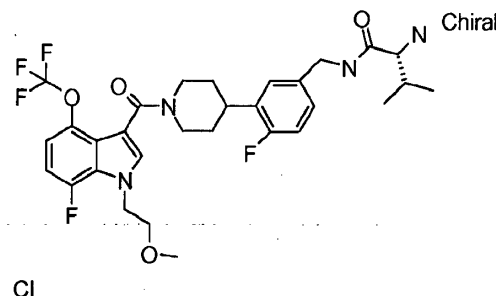


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4B usando éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-carbamoil)-2-metil-propil)-carbámico como material de partida. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,8 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,3 (bs, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 4,5 (m, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,7-3,5 (m, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 4H), 0,9 (m, 6H). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668$.

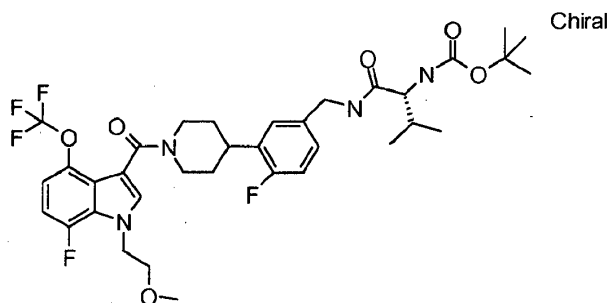
10

EJEMPLO 6

15. Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



6A. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(4-Fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-2-metil-propil]-carbámico

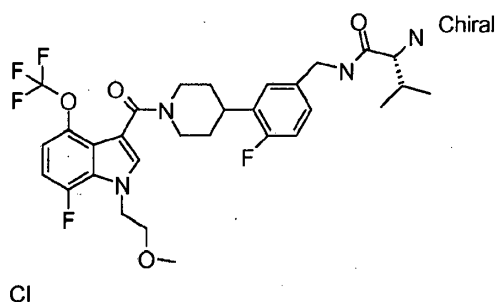


20

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5A usando D-BOC-Val-OH como material de partida. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,3 (bs, 1H), 5,0 (bs, 1H), 4,5-4,3 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0-1,6 (m, 6H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (m, 6H). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 711$.

25

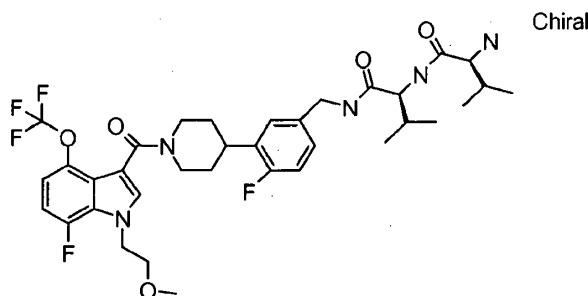
6. Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida



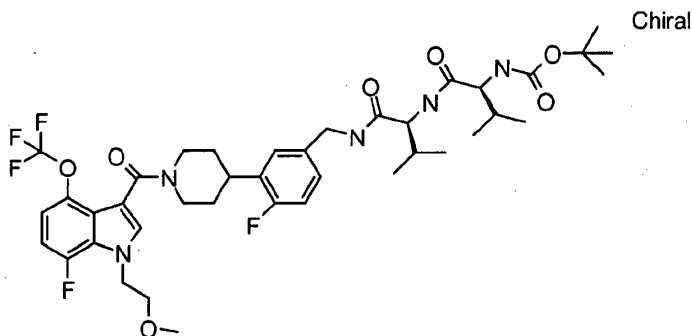
5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4B usando éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbámico como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,0 (m, 1H), 8,3 (bs, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 4,5 (m, 2H), 4,4-4,2 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,1- 2,9 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,85-1,5 (m, 4H), 0,9 (m, 6H). MS m/z : $[M+H]^+$ = 611.

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-butiramida

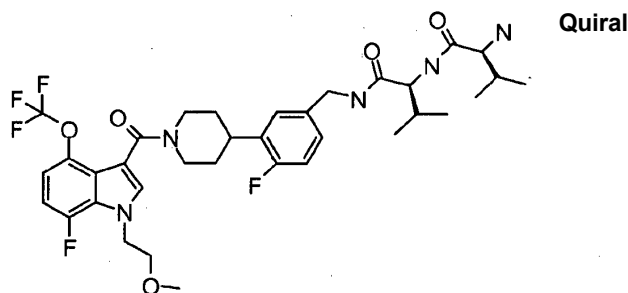


10 7A. Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[(S)-1-(4-Fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]carbamoil)-2-metil-propil]-carbámico



15 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5A usando BOC-Val-Val-OH como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 3H), 6,7 (bs, 1H), 6,5 (bs, 1H), 5,0 (bs, 1H), 4,6-4,2 (m, 5H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,4-2,2 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 5H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (m, 12H). MS m/z : $[M+H]^+$ = 810.

7. Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-butiramida



5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 4B usando éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-bencilcarbamoyl)-2-metil-propilcarbamoyl]-2-metil-propil}-carbámico como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,7 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (m, 3H), 7,7 (s, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 4,5 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,9-3,7 (m, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 4H), 0,9 (m, 12H). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 710$.

Los materiales de partida para la preparación del compuesto I según el Esquema 1 siguiente están disponibles comercialmente.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

10 Las propiedades del compuesto de la presente invención se demuestran por: 1) la Potencia Inhibidora de beta-Triptasa del compuesto parental (valores CI_{50} y K_i) y 2) la estabilidad del profármaco en el plasma de rata.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO IN VITRO

15 Como todas las acciones de la triptasa, como se ha descrito en la sección de antecedentes, dependen de su actividad catalítica, entonces los compuestos que inhiben su actividad catalítica inhibirán potencialmente las acciones de la triptasa. La inhibición de esta actividad catalítica puede medirse por medio del ensayo enzimático *in vitro* y el ensayo celular.

20 La actividad de inhibición de la triptasa se confirma usando triptasa aislada de pulmón humano o beta triptasa humana recombinante expresada en células de levadura. Se obtienen resultados esencialmente equivalentes usando la enzima nativa aislada o la enzima expresada. El procedimiento de ensayo emplea una microplaca de 96 pocillos (Costar 3590) usando L-piroglutamil-L-prolil-L-arginina-para-nitroanilida (S2366: Quadrtech) como sustrato (esencialmente como describen McEuen et. al. Biochem. Pharm., 1996, 52, páginas 331-340). Los ensayos se realizan a temperatura ambiente usando sustrato 0,5 mM ($2 \times k_m$) y la microplaca se lee en un lector de microplacas (lector de placas Beckman Biomek) a una longitud de onda de 405 nm.

Materiales y Métodos para la Selección Primaria de la Triptasa (Ensayo Cromogénico)

25 Tampón de ensayo

Tris (pH 8,2) 50 mM, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de heparina.

Sustrato

S2366 (Disoluciones madre de 2,5 mM).

Enzima

30 Soluciones madre de β -triptasa recombinante purificada de 310 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Protocolo (Determinación de un solo punto)

[0124]

- Añadir a cada pocillo 60 μl de sustrato diluido (concentración final 500 μM en tampón de ensayo)
- Añadir compuesto por duplicado, concentración final 20 μM , volumen 20 μl
- 35 • Añadir enzima hasta una concentración final de 50 ng/ml en un volumen de 20 μl
- El volumen total de cada pocillo es 100 μl
- Agitar brevemente para mezclar e incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos

- Leer las absorbancias a 405 nm

Cada placa tiene los siguientes controles:

Totales:	60 µl de sustrato, 20 µl de tampón (con una concentración final de 0,2% de DMSO),
	20 µL de enzima
No específico:	60 µl de sustrato, 40 µl de tampón (con 0,2% de DMSO)
Totales:	60 µl de sustrato, 20 µl de tampón (sin DMSO), 20 µl de enzima
No específico:	60 µl de sustrato, 40 µl de tampón (sin DMSO)

Protocolo(Determinación de CI50 y Ki)

- 5 El protocolo es esencialmente igual que el anterior con la excepción de que el compuesto se añade por duplicado hasta las siguientes concentraciones finales: 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 µM (todas las diluciones se realizan manualmente). Para cada ensayo, ya sea la determinación de un solo punto o del valor de CI50, se usa un compuesto patrón para obtener el CI₅₀ por comparación. A partir del valor de CI50, la Ki se puede calcular usando la siguiente fórmula: $K_i = CI_{50}/(1 + [Sustrato]/K_m)$.
- 10 La potencia inhibidora de beta-Triptasa para los compuestos parentales de los profármacos de fórmula I son:

Tabla 1: Actividad del fármaco parental frente a beta-Triptasa

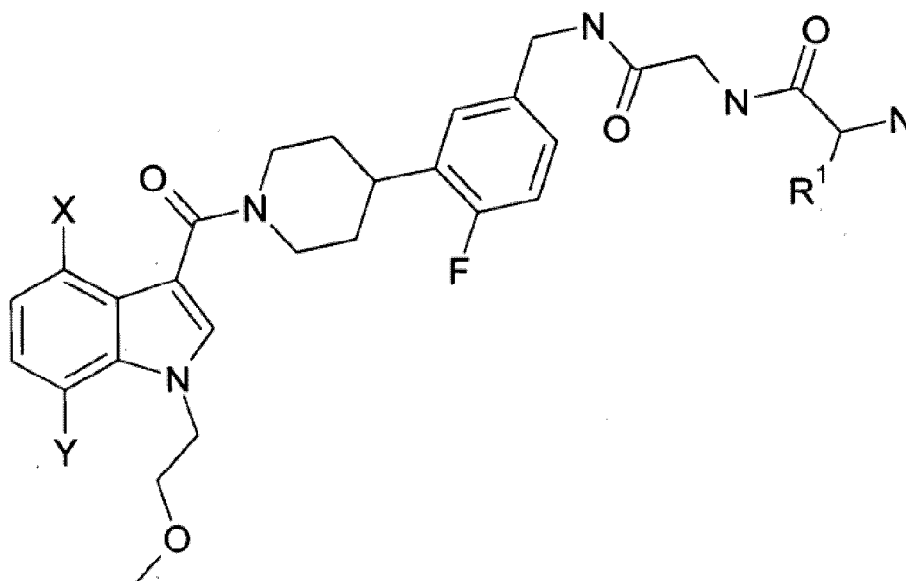
EJEMPLO	Ki de Triptasa (nM)
Parental de 1	29
Parental de 4	38

Estabilidad en Plasma

- 15 La estabilidad en plasma de rata del Ejemplo 1 se ensayó por incubación del compuesto en plasma de rata a 100 ng/mL seguido de bioanálisis por LC-MS/MS para medir el compuesto parental que permanece respecto a la condición de tiempo cero (sin incubación). Las concentraciones de 1 que permanecieron en 1 y 4 h después de la incubación a 37° C fueron 19% y 0%, lo que indica que 1 era muy inestable en estas condiciones. Como 1 se diseñó como un profármaco, la inestabilidad en plasma es un atributo deseable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en el que,

- 5 X e Y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, morfolin-4-il-metanona de manera que dos de los sustituyentes no son hidrógeno al mismo tiempo;

R1 es H, alquilo inferior o alquilo sustituido;

- 10 R2 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y aminoácidos naturales y no naturales; un N-óxido de dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, un solvato de dicho compuesto o un hidrato de dicho compuesto.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y -C(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que X es -OCF₃.

4. El compuesto de la reivindicación 2 en el que X es morfolin-4-il-metanona.

- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R1 es isopropilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida,

- 20 Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida,

Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[1-(2-metoxi-etil)-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida,

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida,

- 25 Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-metil]-3-metil-butiramida,

Hidrocloruro de (R)-2-Amino-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-3-metil-butiramida, e

Hidrocloruro de (S)-2-Amino-N-[(S)-1-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencilcarbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-butiramida.

7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de fórmula 1 expuestos en la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de fórmula 1 expuestos en la reivindicación 1 y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
9. Una composición farmacéutica como se indica en la reivindicación 8 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en la que dichos uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos se eligen del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios conocidos.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la que dichos uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos se eligen del grupo que consiste en compuestos conocidos para tratar la inflamación de las vías aéreas.
- 15 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la que dichos uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos se eligen del grupo que consiste en compuestos conocidos para tratar la inflamación de las articulaciones.
13. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias.
- 20 14. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 13 caracterizado por que se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 13 caracterizado por que se administra junto con una agente anti-inflamatorio conocido y un vehículo farmacéuticamente aceptable.