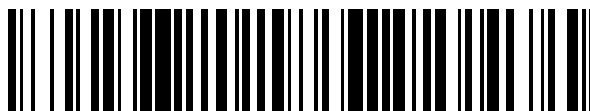


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 345**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2009** **E 09780938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014** **EP 2307007**

54 Título: **Moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato y su uso en el tratamiento de inflamación muscular**

30 Prioridad:

23.07.2008 EP 08161005

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

14.11.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

AHMED, SYED SOHAIL;
LONDEI, MARCO;
WRIGHT, TIMOTHY y
GERGELY, PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 522 345 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

Moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato y su uso en el tratamiento de inflamación muscular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a moduladores específicos del receptor de esfingosina 1 fosfato (S1 P) y, más concretamente, a su uso en el tratamiento de polimiositis y dermatomiositis.

Antecedentes

10 La polimiositis es un trastorno de mediación inmunológica que conduce a una inflamación de los músculos. La misma se traduce en debilidad que puede llegar a ser severa. La polimiositis es una enfermedad crónica con periodos de síntomas incrementados, llamados exacerbaciones o recaídas, y síntomas mínimos o ausencia de síntomas, conocidos como remisiones.

M.H. BEERS: "The Merk Manual" 1999 se refiere al tratamiento de polimiositis empleando corticosteroides.

15 La terapia de tales enfermedades de inflamación muscular, y en particular de polimiositis, es solo parcialmente efectiva y, en la mayoría de los casos, solo ofrece un corto retardo en la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresivo. Por tanto, existe la necesidad de agentes que resulten eficaces en la inhibición o tratamiento de enfermedades musculares, por ejemplo, polimiositis, incluyendo la reducción de, el alivio de, la estabilización de o la mitigación de los síntomas que afectan a los músculos.

Resumen de la invención

20 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona el uso de ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (Compuesto A) y de los derivados N-óxidos del mismo y de las sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para prevenir, inhibir o tratar un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona el Compuesto A como se ha definido en el primer aspecto para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento en un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.

25 De interés en la invención es un método para prevenir, inhibir o tratar un estado inflamatorio tal como polimiositis, dermatomiositis y enfermedades neuro-musculares, por ejemplo distrofias musculares y miositis por cuerpos de inclusión, en un sujeto necesitado de lo mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador del receptor S1 P como se ha definido en el primer aspecto.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un modulador del receptor S1 P como se ha definido en el primer aspecto para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

Breve descripción de las figuras

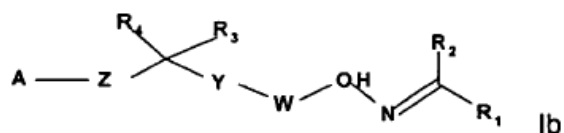
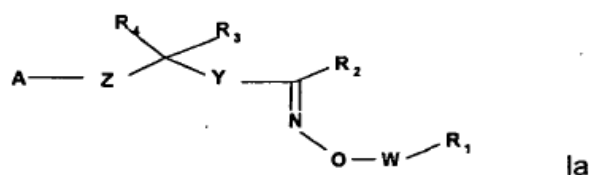
35 Las figuras 1(a) y 1(b) muestran los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención sobre la atrofia de miotubos inducida por citoquina.

40 La figura 1(a) muestra el diámetro de miotubos después de la exposición a DMSO (control); variando las concentraciones del compuesto A; y citoquina con concentraciones variables de compuesto A. La figura 1(b) muestra el diámetro de miotubos como un porcentaje del diámetro de miotubos de control (expuestos al control de DMSO) después de la exposición a concentraciones variables de compuesto A y citoquina con concentraciones variables de compuesto A.

Descripción detallada de la invención

Los moduladores del receptor S1 P de, o de interés en, la invención son compuestos de fórmula Ia o Ib, por ejemplo, como se describen en WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330.

45 Por ejemplo, el modulador del receptor S1 P puede ser un compuesto de fórmula Ia o Ib como se define a continuación:



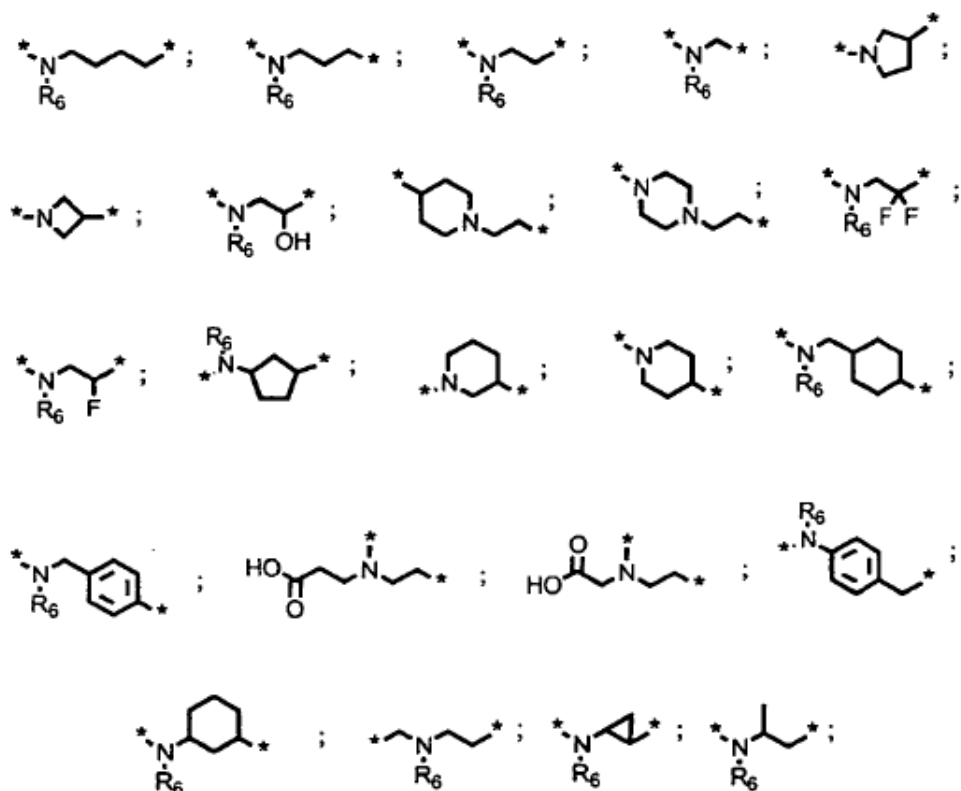
en donde

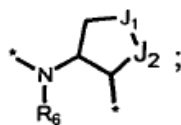
A es $-C(O)OR_5$, $-OP(O)(OR_5)_2$, $-P(O)(OR_5)_2$, $-S(O)_2OR_5$, $-P(O)(R_5)OR_5$ o 1H-tetrazol-5-ilo, en donde R_5 es H o alquilo C_{1-6} ;

5 W es un enlace, alquileno C_{1-3} o alquenileno C_{2-3} ;

Y es arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-9} , por ejemplo heteroarilo C_{3-9} , opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados entre halógeno, $-OH$, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} halo-sustituido y alcoxi C_{1-6} halo-sustituido;

Z se elige entre:





en donde los asteriscos a izquierda y derecha de Z indican el punto de unión entre $-C(R_3)(R_4)-$ y A de fórmula Ia o Ib, respectivamente; R_6 se elige entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y J_1 y J_2 son independientemente metilo o un heteroátomo elegido entre S, O y NR_5 ; en donde R_5 se elige entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y cualquier alqueno de Z puede estar además sustituido por 1 a 3 radicales elegidos entre halo, hidroxi, alquilo C_{1-6} ; o R_6 puede estar unido a un átomo de carbono de Y para formar un anillo de 5-7 miembros, por ejemplo, un grupo heterocíclico como se indica en WO 04/103306A, por ejemplo, azetidina;

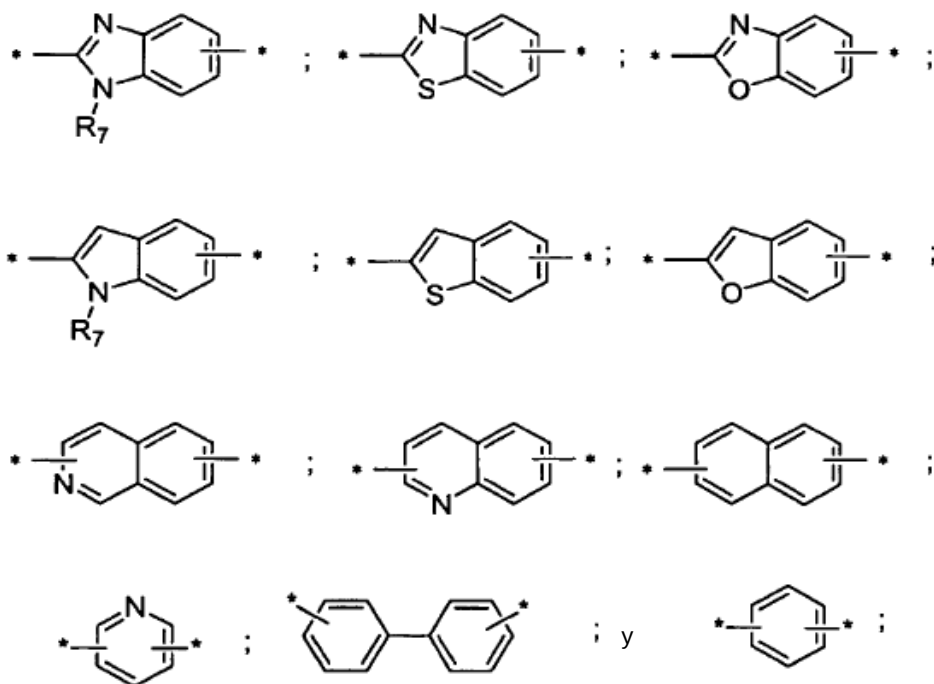
R_1 es alquilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-9} , por ejemplo heteroarilo C_{3-9} , opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , arilo(C_{6-10}) alquilo(C_{1-4}), heteroarilo C_{3-9} , heteroarilo (C_{3-9}) alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo(C_{3-8}) alquilo(C_{1-4}), heterocicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo(C_{3-8}) alquilo(C_{1-4}); en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_1 puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} halo-sustituido o alcoxi C_{1-6} halo-sustituido; y cualquier grupo alquilo de R_1 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_5-$ y $-O-$; en donde R_5 se eligen entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_2 es H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halo-sustituido, alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; y cada uno de R_3 o R_4 , independientemente, es H, halógeno, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} halo-sustituidos;

y los derivados N-óxidos de los mismos o profármacos de los mismos, incluyendo isómeros y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Para estos compuestos de fórmula Ia o Ib, en una modalidad R_1 es fenilo, naftilo o tienilo opcionalmente sustituidos por arilo C_{6-10} , arilo(C_{6-10})alquilo(C_{1-4}), heteroarilo C_{2-9} , heteroarilo(C_{2-9})alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo(C_{3-8})alquilo(C_{1-4}), heterocicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo(C_{3-8})alquilo(C_{1-4}) o alquilo C_{1-6} , en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_1 puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 radicales elegidos entre halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halo-sustituido y alcoxi C_{1-6} halo-sustituido; y cualquier grupo alquilo de R_1 puede opcionalmente tener un metileno reemplazado por un átomo seleccionado entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_5-$ y $-O-$; en donde R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

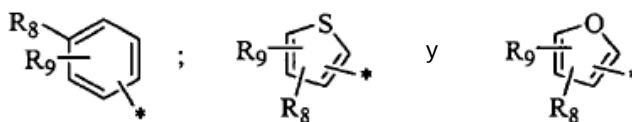
En otra modalidad, Y se elige entre:



en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y los asteriscos a la izquierda y derecha de Y indican el punto de unión a)

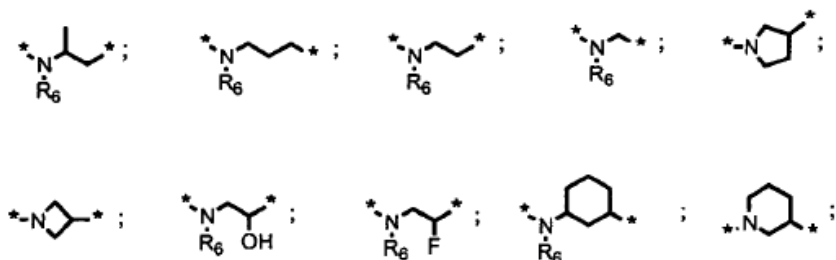
bien entre $-C(R_2)=NOWR_1$ y el $-CR_3R_4-$, o bien entre $-CR_3R_4-$ y $-C(R_2)=NOWR_1$ de Fórmula Ia, respectivamente, o b) o bien entre $-CR_3R_4-$ y W o bien entre W y $-CR_3R_4-$ de fórmula Ib, respectivamente; en donde cualquier arilo o heterarilo de Y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales elegidos entre halo, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido y alcoxi C₁₋₆ halo-sustituido.

5 En otra modalidad, R₁ se elige entre:



10 en donde el asterisco es el punto de unión de R₁ con W; R₈ es arilo C₆₋₁₀, arilo(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₄), heteroarilo C₂₋₉, heteroarilo(C₂₋₉)alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄), heterocicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄) o alquilo C₁₋₆; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales elegidos entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido y alcoxi C₁₋₆ halo-sustituido; y cualquier grupo arilo de R₈ puede opcionalmente tener un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido entre -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₅- y -O-; en donde R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R₉ se elige entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido y alcoxi C₁₋₆ halo-sustituido.

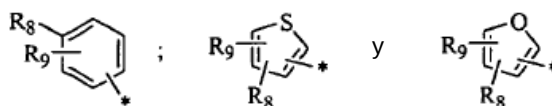
15 En otra modalidad, A es -C(O)OH; y Z se elige entre



en donde los asteriscos a la izquierda y derecha de Z indican el punto de unión entre $-C(R_3)(R_4)-$ y A de fórmula Ia o Ib, respectivamente; R₆ se elige entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₃ y R₄ son ambos hidrógeno.

20 En otra modalidad, Y se elige entre fenilo, piridinilo, tienilo y furanilo; en donde cualquier fenilo, piridinilo, tienilo o furanilo de Y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales elegidos entre metilo, etilo, ciclopropilo, cloro, bromo, flúor y metoxi; o en donde Y es fenilo, R₆ puede estar unido a un átomo de carbono de Y para formar 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo.

En otra modalidad, W es un enlace o metileno; R₁ se elige entre:



25 en donde R₈ se elige entre fenilo, ciclohexilo, tienilo, 3,3-dimetil-butilo, piridinilo, ciclopentilo y piperidinilo; en donde R₈ puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales elegidos entre trifluorometilo, metoxi, flúor, trifluorometoxi y metilo; y R₉ se elige entre trifluorometilo, flúor, metilo, cloro, metoxi y etilo.

Compuestos preferidos de la invención o de interés en la invención incluyen:

ácido 3-{4-[1-(2-Trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,

30 ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencilamino}-propionico,

ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,

- ácido 3-({2-Cloro-6-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico,
- ácido 3-({6-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil}-amino)-propionico,
- ácido 3-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 4-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-benziamino}-butirico,
- 5 ácido 1-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 1-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-piperidina-3-carboxilico,
- ácido {4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-acetico,
- ácido 3-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-ciclopentanecarboxitico,
- ácido 3-4-[1-(4'-Trifluormetilbifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 10 ácido 3-4-[1-(5-Fenil-furan-2-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(3'-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(3-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4'-Metoxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(Bifenil-3-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 15 ácido 3-4-[1-(4-Tiofen-2-il-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4-Tiofen-2-il-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4'-Fluor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4'-Trifluormetoxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(3'-Trifluormetoxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 20 ácido 1-4-[1-(2-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 1-4-[1-(2-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-pirrolidina-3-carboxilico,
- ácido 1-4-[1-(2-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-piperidina-3-carboxilico,
- ácido 3-4-[1-(3'-Metoxi-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 25 ácido 3-4-[1-(4'-Metil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4-Fenil-tiofen-2-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-4-[1-(Bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencil}-pirrolidina-3-carboxilico,
- ácido 3-4-[1-(4-Furan-3-ilbenciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-4-[1-(4-Tiofen-3-il-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,

- ácido 3-{4-[1-(4-Tiofen-3-il-2-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 2-Fluor-3-{4-[1-(2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(2-Trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-butirico,
- ácido 3-{4-[1-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 5 ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(3-Fluor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4'-Fluor-2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4'-Metil-2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Furan-2-il-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 10 ácido 3-{4-[1-(2'-Fluor-2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-[4-(3,3-Dimetil-butil)-3-trifluormetil-benciloxiimino]-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Furan-3-il-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Piridin-3-il-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Piridin-4-il-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 15 ácido 3-{4-[1-(2-Fluor-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{(2-Metoxi-6-[1-(2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil)-amino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{2-Bromo-4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 20 ácido 3-{4-[1-(4-Ciclopentil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{2-Cloro-4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{(6-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-piridin-3-ilmetil)-amino}-propionico,
- ácido 3-{(5-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-tiofen-2-ilmetil)-amino}-propionico,
- ácido 3-{(5-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-piridin-2-ilmetil)-amino}-propionico,
- 25 ácido 3-{(5-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-furan-2-ilmetil)-amino}-propionico,
- ácido 3-{(2-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-piridin-4-ilmetil)-amino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-fluor-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{2-Cloro-4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{6-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benzifoxiimino)-etil]-2-etil-piridin-3-ilmetil)-azetidina-3-carboxilico,

- ácido 3-{2-Etil-4-[1-(4-piperidin-1-il-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-metil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(3-Cloro-4-ciclohexil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-metoxi-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencilamino}-propionico,
- 5 ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-metoxi-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-metil-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-metil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-ciclopropil-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-ciclopropil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- 10 ácido 3-{2-Etil-4-[1-(2-trifluormetil-bifenil-4-ilmetoxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-etil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-metil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 1-{2-Cloro-4-[1-(4-ciclohexil-3-etil-benciloxiimino)-etil]-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 3-{2-Cloro-4-[1-(4-ciclohexil-3-etil-benciloxiimino)-etil]-bencilamino}-propionico,
- 15 ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-fluor-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-fluor-bencil}-azetidina-3-carboxilico,
- ácido 3-{6-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il}-propionico,
- ácido 3-{6-[1-(4-Ciclohexil-3-etil-benciloxiimino)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(2-Trifluormetil-bifenil-4-il)-etilideneaminooximetil]-bencilamino}-propionico,
- 20 ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-fenil)-etilideneaminooximetil]-bencilamino}-propionico,
- ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-fenil)-etilideneaminooximetil]-2-etil-bencilamino}-propionico,
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-trifluormetil-fenil)-etilideneaminooximetil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico
y
- ácido 1-{4-[1-(4-Ciclohexil-3-etil-fenil)-etilideneaminooximetil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxilico.
- 25 De interés en la invención son las formas del compuesto que tienen el grupo hidroxilo o amina presente en una forma protegida; estas funcionan como profármacos. Los profármacos son compuestos que se convierten a una forma de fármaco activo después de la administración, a través de una o más transformaciones químicas o bioquímicas. Las formas del compuesto de la presente invención que se convierten fácilmente en el compuesto reivindicado bajo condiciones fisiológicas son profármacos del compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen formas
- 30 en donde un grupo hidroxilo está acilado para formar un éster relativamente lábil tal como un éster acetato, y formas en donde un grupo amina está acilado con el grupo carboxilato de glicina o un L-aminoácido tal como serina, formando un enlace amida que es particularmente susceptible a la hidrólisis mediante enzimas metabólicas comunes.
- 35 Cuando los compuestos de fórmula Ia o Ib tienen centros asimétricos en la molécula, se obtienen varios isómeros ópticos. De interés en la presente invención son los enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y mezclas de los

misimos. Además, cuando los compuestos de fórmula Ia o Ib incluyen isómeros geométricos, de interés en la presente invención son los compuestos cis, compuestos trans y mezclas de los mismos. Consideraciones similares se aplican en relación a materiales de partida que exhiben átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados como se ha mencionado anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula Ia o Ib pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Cuando están presentes grupos hidroxilo, estos grupos pueden también estar presentes en forma de sal, por ejemplo, una sal de amonio o sales con metales tales como litio, sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula Ia o Ib y sus sales en forma hidratada o de solvato también son parte de la invención o de interés en la invención.

10 Un compuesto preferido de fórmula Ia es, por ejemplo, ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (Compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Salvo que se indique de otra manera, los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo pueden ser lineales o ramificados.

15 Halo o halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl. Los grupos alquilo y compuestos halo-sustituidos pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, con lo que en el caso de una halogenación múltiple, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Un grupo alquilo perhalogenado preferido es por ejemplo trifluorometilo o trifluorometoxi.

20 Cualesquiera enlaces dobles pueden estar en la configuración cis o trans. "Alquinilo" como un grupo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos contiene al menos un triple enlace $C\equiv C$ y también puede contener uno o más dobles enlaces $C=C$, y pueden, en lo que sea posible, ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Cualquier grupo cicloalquilo, solo o como un elemento estructural de otros muchos, puede contener de 3 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquilenilo" y "alquenilenilo" son radicales divalentes derivados de grupos "alquilo" y "alquenilo", respectivamente. En esta solicitud, cualquier grupo alquilo de R_1 puede estar opcionalmente interrumpido por un miembro del grupo seleccionado entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR^{20}-$ y $-O-$ (en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}). Estos grupos incluyen $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$, $-(CH_2)_2-NR^{20}-CH_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ y similares.

30 "Ariilo" significa un conjunto de anillo aromático o bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo, por ejemplo ariilo C_{6-10} , puede ser fenilo, bifenilo o naftilo, tal como fenilo naftilo, preferentemente fenilo. Un anillo bicíclico fusionado puede estar parcialmente saturado, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y similares.

35 "Heteroarilo" significa ariilo, como se ha definido en esta solicitud, con la adición de al menos una mitad heteroátomo seleccionada entre N, O o S, y cada anillo está constituido por 5 a 6 átomos en el anillo, salvo que se indique de manera contraria. Por ejemplo, heteroarilo C_2 incluye oxadiazol, triazol y similares. Heteroarilo C_9 incluye quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Heteroarilo C_{2-9} como se emplea en esta solicitud incluye tienilo, piridinilo, furanilo, isoxazolilo, benzoxazolilo o venzo[1,3]dioxolilo, con preferencia tienilo, furanilo o piridinilo. Un sistema de anillo heteroarilo bicíclico fusionado puede estar parcialmente saturado, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares.

Las miopatías inflamatorias incluyen, pero no limitadas a inflamaciones musculares, polimiositis, dermatomiositis, enfermedades neuro-musculares tales como distrofias musculares, y miositis con cuerpos de inclusión (IBM).

40 Se ha comprobado ahora que los moduladores del receptor S1 P de la invención o de interés en la invención tienen un efecto inhibitor sobre las miopatías inflamatorias, por ejemplo, polimiositis.

En una serie de otras modalidades específicas o alternativas de la invención o de interés en la presente invención se proporcionan:

45 1.1 Un método para prevenir, inhibir o tratar inflamación muscular o miopatías inflamatorias, por ejemplo, polimiositis, en un sujeto necesitado de lo mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un Compuesto A.

50 1.2 Un método para aliviar o retardar la progresión de los síntomas de una miopatía inflamatoria, por ejemplo polimiositis, en un sujeto necesitado de lo mismo, en cuyo método la inflamación muscular asociada con dicha enfermedad es prevenida o inhibida, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un Compuesto A.

- 5 1.3 Un método para reducir o prevenir o aliviar recaídas en una miopatía inflamatoria, por ejemplo polimiositis, en un sujeto necesitado de lo mismo, en cuyo método la inflamación muscular asociada con dicha enfermedad es prevenida o inhibida, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A.
- 10 1.4 Un método para moderar la progresión de una miopatía inflamatoria, por ejemplo polimiositis, en un sujeto que se encuentra en una fase de remisión de la enfermedad, en cuyo método la inflamación muscular asociada con dicha enfermedad es prevenida o inhibida, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A.
- 15 2. Una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5, que comprende un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.
3. Un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A, como se ha definido anteriormente, para utilizarse en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5.
4. Un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A, como se ha definido anteriormente, para utilizarse en la preparación de un medicamento de utilidad en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5.
- 20 5. Uso de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A, como se ha definido anteriormente, en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5, por ejemplo 1.1.
6. Uso de un modulador del receptor S1 P de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia o Ib, por ejemplo un compuesto A, como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para utilizarse en un método de acuerdo con uno de los métodos 1.1 a 1.5, por ejemplo 1.1.
- 25 7. Un método, uso o composición farmacéutica según cualquiera de los párrafos anteriores 1.1-1.5 y 2-6, en donde el modulador del receptor S1 P de la invención es ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidina-3-carboxílico en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Administración

- 30 Las dosificaciones diarias requeridas en la puesta en práctica del método de la presente invención cuando solo se utiliza un modulador del receptor S1 P de la invención variarán en función, por ejemplo, del compuesto usado, del hospedante, del modo de administración y de la severidad del estado a tratar. Un intervalo de dosificación diaria preferido es de 0,01 a 100 mg aproximadamente como una sola dosis en dosis individuales. Las dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son del orden, por ejemplo, de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Los moduladores del receptor S1 P de la invención o de interés en la invención pueden administrarse por cualquier vía
- 35 convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma para vía nasal o una forma de supositorio. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden de 0,5 a 100 mg aproximadamente, por ejemplo de 1 a 50 mg de modulador del receptor S1 P de la invención, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.
- 40

- Los compuestos de fórmula Ia o Ib pueden administrarse como un único ingrediente activo o en conjunción, por ejemplo, como un adyuvante, con otros fármacos, por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios. Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia o Ib se pueden emplear en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; una ascomicina que tiene propiedades
- 45 inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-deoxiespergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales a 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,
- 50 por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una frecuencia de proteínas que no es de CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4.

Métodos de preparación de los compuestos de utilidad en la invención

Los compuestos para utilizarse en los aspectos de la invención pueden, por ejemplo, prepararse por los métodos especificados en WO 2004/103306.

Ejemplos

- 5 La utilidad del es ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (Compuesto A), en la prevención o tratamiento de una miopatía inflamatoria, por ejemplo polimiositis, como anteriormente se ha especificado, puede demostrarse in vitro, en métodos de ensayo con animales, así como en clínica, por ejemplo de acuerdo con los métodos a continuación descritos.

In vitro: efecto sobre atrofia inducida por citoquina de miotubos humanos primarios

- 10 Se obtienen células de músculo esquelético humano (skMC) en Cambrex (#CC-2561). Para los experimentos, se descongelan materiales de skMC experimentales y se mantienen en SkBM (Lonza CC-3161) conteniendo 20% de FCS y 0,1% de gentamicina a 37° C, 5% de CO₂. Después de 4-5 días las células para los experimentos se siembran en placas de 6 pocillos revestidos con matrigel (450.000/pocillo) y se hacen crecer a 37° C, 5% de CO₂ durante un día. Las células son entonces descongeladas tres veces con SkBM y diferenciadas en miotubos con
15 SkBM conteniendo 1mM SB431542 (inhibidor ALK4/5; Sigma #S4317) durante 4 días (se separa SB431542 24 horas antes del tratamiento de las células). Los miotubos son entonces tratados con el compuesto del ensayo bien en ausencia o bien en presencia de un cóctel de citoquina (TNF α 10 ng/ml, IL- 1 β 2 ng/ml, IFN γ 10 ng/ml) durante 24 h en SkBM mas 0,1% de gentamicina, se lava una vez con tampón CSB: 80 mM tubos, 5 nM EGTA, 1 mM mgCl 6H₂O y 4% de PEG35000 (Fluka #94646) y se fija con 4% de paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences
20 #15714) en CSB durante 15 min a temperatura ambiente. Las células son entonces enjuagadas con CSB, permeabilizadas con 0,2% de Triton X-100 (Merk #1.12298.0100) durante 20 minutos a temperatura ambiente enjuagadas con CSB y bloqueadas con solución bloqueante de suero de cabra normal al 10% (Zymed Laboratories #50-0622)) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añade durante 1 hora a temperature ambiente anticuerpo primario (anticuerpo de cadena pesada anti-miosina; Upstate #05-716) diluido 1:500 en PBS conteniendo
25 1,5% de suero de cabra. Los miotubos se lavan entonces dos veces con CSB (5 min/lavado) y luego se añade durante 1 hora, a temperatura ambiente, anticuerpo secundario (Alexa Fluor 488 F(ab')₂; Invitrogen #A11017) diluido 1:750 en PBS. Los miotubos se lavan una vez con CSB (10 min) luego con PBS (Invitrogen # 14190) y agua doblemente destilada. Por último, se añade reactivo antidesvanecimiento ProLong Gold con DAPI (Invitrogen #P36931) y los miotubos son fotografiados. Los diámetros medios de al menos 40 miotubos se miden para cada
30 condición en tres puntos con una separación de 50 μ m a lo largo de la longitud del miotubo.

- Mioblastos primarios humanos, diferenciados durante 4 días y tratados con cóctel de citoquinas durante 24 horas, fijados y ensayados respecto a cambios en los diámetros de los miotubos, muestran un fenotipo atrópico distinto con una disminución del 20% aproximadamente en el diámetro de los miotubos en comparación con el control de vehículo. La adición de compuesto A en una concentración de 1 nM es suficiente para bloquear casi completamente
35 la atrofia inducida por citoquina. Mayores concentraciones de compuesto A ejercen el mismo efecto. Los resultados se muestran en las figuras 1(a) y 1(b).

In vivo: sistema promotor controlable específico al músculo para sobre-regular la clase I de MHC en el músculo esquelético de ratones, como se describe, por ejemplo, en K. Nagaraju et al (PNAS, Agosto 1, 2000, Vol 97, No. 16, p 9209-9214), cuyo contenido se incluye aquí solo como referencia.

- 40 De forma breve, se emplean ratones transgénicos tanto para un transactivador (tTA) bajo el control de un promotor de creatina quinasa de músculo (T⁺) como para el elemento sensible a tetraciclina (TRE)-H-2K^b (H⁺). En ratones H⁺T⁺, la unión de un análogo de tetraciclina a tTA previene que el transactivador se una a la región TRE, previniendo con ello la expresión del gen diana. De este modo, la expresión transgénica de H-2K^b puede ser inducida separando el análogo de tetraciclina y suprimida por administración del mismo. Los ratones que tienen solo el elemento
45 sensible a tetraciclina (TRE)-H-2K^b (H⁺), sirven como control. Los ratones H⁺T⁺ desarrollan las características clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunológicas similares a miositis humanas. Los primeros signos de enfermedad son los de debilidad muscular (aproximadamente 3 meses de edad en hembras, es decir, dos meses después de la inducción transgénica).

- Se emplean ensayos relativos al comportamiento para medir el desarrollo de debilidad muscular (por ejemplo, pisada, RotaRod, actividad locomotriz en campo abierto, rueda de traslación, prueba de agarre). Otras lecturas del modelo incluyen marcadores de sangre indicativos del daño muscular (CK, GOT, etc) e histopatología e inmunohistoquímica de músculo esquelético (incluyendo infiltrado de células mononucleares, infiltrado de células
50 CD3⁺T, ICAM, etc).

La aplicación del compuesto en el modo terapéutico puede comenzar a los tres meses de edad aproximadamente en

5 ratones hembras (dos meses después de la inducción transgénica), cuando se presentan los primeros signos clínicos de debilidad muscular y puede durar, por ejemplo, durante dos meses. Los compuestos se aplican i.p., s.c. o por vía de gotas de jarabe al interior de la boca. La sonda oral no se recomienda debido a distrofia de los músculos faríngeos. Se emplean grupos de n=8 ratones. Los compuestos se aplican a los ratones que tienen ambos transgenes, H^+T^+ y ratones que tienen solo el elemento sensible a tetraciclina (TRE)-H-2K^b(H⁺, control). Animales tratados con vehículo se comparan con animales tratados con el compuesto.

La aplicación del compuesto en el modo profiláctico se inicia desde el día de la inducción transgénica. Ambos, modo de tratamiento terapéutico y modo de tratamiento profiláctico, pueden combinarse con otros compuestos terapéuticos, tales como, por ejemplo, prednisona o esteroides comparables.

10

REIVINDICACIONES

1. El compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico, y los derivados N-óxidos de los mismos; y las sales, solvatos o hidratos del mismo farmacológicamente aceptables, para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.
2. El compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico como se especifica en la reivindicación 1, y las sales farmacológicamente aceptables del mismos, para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de un estado inflamatorio, seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.
3. El uso del compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico como se ha especificado en la reivindicación 1, y los derivados N-óxidos de los mismos; y las sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para prevenir, inhibir o tratar un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.
4. El uso del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluormetil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico como se ha especificado en la reivindicación 1, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para prevenir, inhibir o tratar un estado inflamatorio seleccionado entre polimiositis o dermatomiositis.