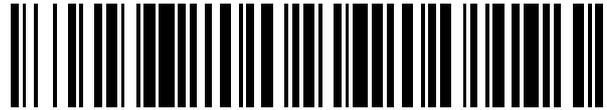


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 552**

51 Int. Cl.:

C07D 295/096 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
C07D 295/04 (2006.01)
C07D 237/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2012 E 12869037 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2784068**

54 Título: **Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 capaz de evitar vómitos**

30 Prioridad:

20.02.2012 CN 201210037980

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

18.01.2016

73 Titular/es:

XU, JIANGPING (100.0%)
Room 304, No. 9 Lane 389, Zhaohui Road,
Jiangdong, Ningbo
Zhejiang 315040, CN

72 Inventor/es:

ZHOU, ZHONGZHEN

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 556 552 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

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 capaz de evitar los vómitos.

5 Antecedentes de la Presente Invención

Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a un campo técnico de compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa, y más particularmente a inhibidores PDE4D de bifenilos, sin efectos secundarios tipo vómitos o que evitan los vómitos, que están adaptados para tratar la depresión y la enfermedad de Alzheimer, y mejorar la capacidad cognitiva.

Descripción de Técnicas Relacionadas

15 La fosfodiesterasa 4 (PDE4) se distribuye principalmente en las células inflamatorias (tales como mastocitos, macrófagos, linfocitos y células epiteliales) y las neuronas. La PDE4 tiene una función importante en el sistema nervioso central y el sistema inmune, y sus inhibidores específicos se consideran como nuevos fármacos candidatos antiinflamatorios y del sistema nervioso central que actúan sobre dianas intracelulares. La PDE4 cataliza específicamente la hidrólisis de cAMP, y tiene una función clave en el control de los niveles intracelulares de cAMP.
20 Así, la inhibición de la PDE4 conducirá a la acumulación de la concentración de cAMP intracelular, y después provocará una diversidad de efectos biológicos, tales como antiinflamación, antidepresión, mejora de la memoria, mejora de la función cognitiva, y así sucesivamente.

25 El inhibidor de la PDE4 de primera generación, tal como rolipram, tiene buen efecto antidepresivo, pero no puede enumerarse por sus efectos secundarios tipo náuseas y vómitos y otros a partir de la inhibición de PDE4. En comparación con el inhibidor de la PDE4 de primera generación, el inhibidor de la PDE4 de segunda generación tiene un mejor efecto terapéutico. Sin embargo, aún no se ha enumerado un inhibidor de la PDE4 sin efectos secundarios tipo vómitos. Por lo tanto, existe la necesidad urgente de desarrollar un nuevo inhibidor de la PDE4 con vómitos reducidos, o incluso sin vómitos, y que conserve al mismo tiempo su actividad antidepresiva y que mejore la función cognitiva.
30

La PDE4 se codifica por cuatro genes (A-D) que dan lugar a cuatro isoformas. Las isoformas de PDE4 (A-D) que tienen múltiples unidades de transcripción y promotores, y se codifican sobre 20 variantes diferentes de esta enzima, pueden dividirse en cuatro subtipos: PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D que se codifican respectivamente por los genes A, B, C y D independientes, cada gen PDE4 tiene múltiples unidades de transcripción y promotores y aproximadamente 20 isozimas de PDE4. Mediante los resultados de investigación de Hanting Zhang sobre ratones nulos para PDE4D, se demostró que la PDE4D está relacionada estrechamente con la depresión y la función cognitiva, sin embargo está relacionada con los vómitos. Y muchas bibliografías confirmaron esta conjetura.
35

40 Todos los resultados experimentales muestran que los inhibidores de la PDE4 pueden ser inhibidores competitivos de cAMP (Houslay, y col. 2005, DDT, 10, 1503-2119), que también pueden explicar por qué la tasa de curación del inhibidor de la PDE4 es bajo.

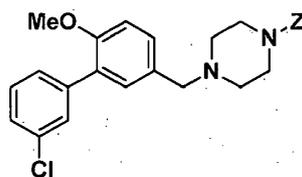
Resumen de la Presente Invención

45 El problema de la tecnología que se va a resolver en la presente invención es proporcionar inhibidores de la fosfodiesterasa 4 no competitivos sin vómitos, y sin competición con cAMP. Este tipo de compuestos tiene mayor actividad inhibitoria de PDE4 y el subtipo PDE4D. En comparación con el inhibidor de la PDE4 de primera generación rolipram, los experimentos en animales muestran que estos inhibidores tienen mejores efectos sobre la mejora del aprendizaje y la memoria. Además, los ensayos de vómitos en perros beagle no mostraron ninguna reacción tipo vómito obvia. Por lo tanto, se espera que estos compuestos sean el primer fármaco sin efectos secundarios tales como vómitos, que se usen en el tratamiento de depresión y la enfermedad de Alzheimer, y que mejoren los déficits cognitivos.
50

55 La solución técnica adoptada por la presente invención para resolver el problema técnico anterior es como se indica a continuación.

Descripción Detallada de la Realización Preferida

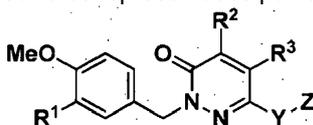
60 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 sin efectos de vómitos de acuerdo con la presente invención son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos representados por la fórmula (II) de



(II)

en la que Z es un anillo aromático opcionalmente sustituido.

- 5 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 sin efectos tipo vómito de acuerdo con la presente invención son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos representados por la fórmula (III) de

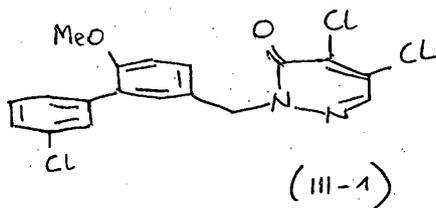


(III)

en la que, R¹ es independientemente metoxi o arilo sustituido;

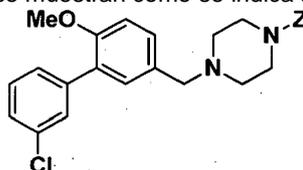
Y es -(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_n-O-, donde, el valor de N puede ser uno de 0, 1, 2 y 3; con R²=R³=H o R²=R³=Cl;

- 10 Z es un anillo aromático opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido, o un compuesto de fórmula (III-1)



(III-1)

Los compuestos de la serie de fórmula (II) se muestran como se indica a continuación:

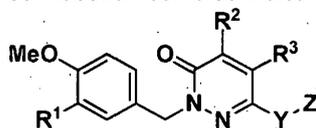


(II)

Comp.	Z
II-1	2-metoxifenilo
II-2	2-clorofenilo

- 15

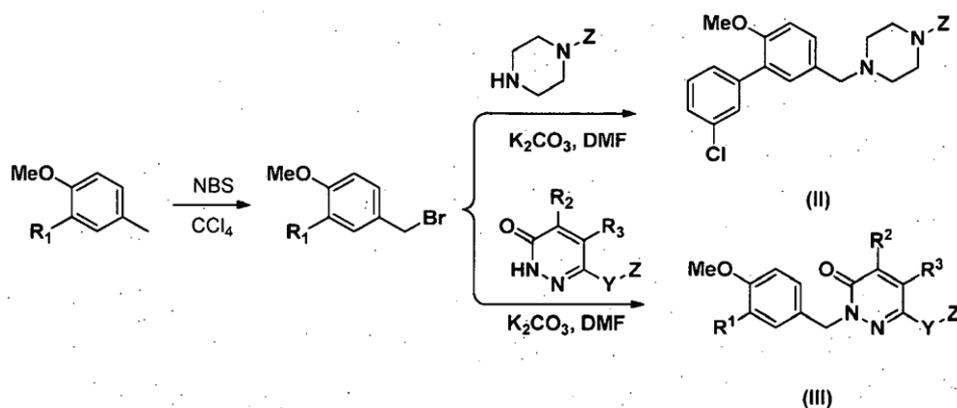
Los compuestos de la serie de fórmula (III) se muestran como se indica a continuación:



(III)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	Y	Z
III-1	3-clorofenilo	Cl	Cl	H	\
III-2	3-clorofenilo	H	H	-N(CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2-clorofenilo
III-3	3-clorofenilo	H	H	-NHCH ₂ CH ₂ O-	2-metoxifenilo
III-4	Br	H	H	-NH CH ₂ CH ₂ O-	2-metoxifenilo
III-5	MeO	H	H	-NH CH ₂ CH ₂ O-	2-metoxifenilo

- 20 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) y la fórmula (II) puede sintetizarse mediante el método ya conocido descrito en las bibliografías químicas. El método adaptado para la presente invención se resume en el Esquema 1.

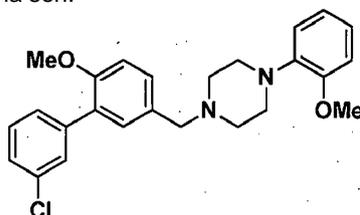


Esquema 1

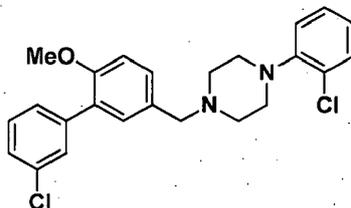
Se añadió 3-sustituido-4-metoxi tolueno (2 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml, y después se añadieron 0,356 g (2 mmol) de N-bromosuccinimida (NBS) y 20 ml de tetracloruro de carbono anhidro. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo, y se controló por cromatografía de capa fina. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido era el producto en bruto, bromuro de 3-sustituido-4-metoxi metil benceno, y después se llevó directamente a la siguiente reacción sin aislamiento.

Se añadieron 2 mmol de amina heterocíclica en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, y después se añadieron 10 ml de DMF anhidra y 0,417 g de carbonato potásico anhidro (3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después se añadió el bromuro de 3-sustituido-4-metoxi metil benceno obtenido en la etapa anterior. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y se obtiene el producto en bruto. El compuesto diana se obtiene por aislamiento en cromatografía en columna.

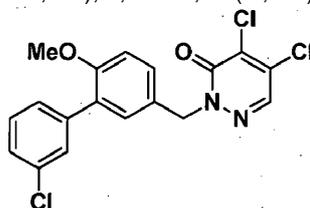
Los datos espectrales del compuesto diana son:



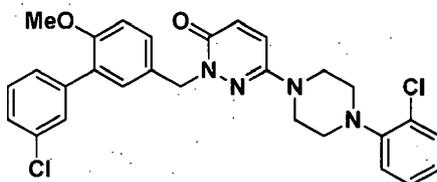
Compuesto II-1 (ZX-I01): Rendimiento: 65 %; ESI-MS: m/z 424,0 ([M+H]⁺), 446,0 ([M+Na]⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,65 ~ 2,70 (m, 4H), 3,05 ~ 3,15 (m, 4H), 3,81 (s, 3H, MeO), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,89 (s, 2H, CH₂), 6,84 ~ 7,01 (m, 5H), 7,27 ~ 7,36 (m, 4H), 7,41(s, 1H), 7,53(s,1H);



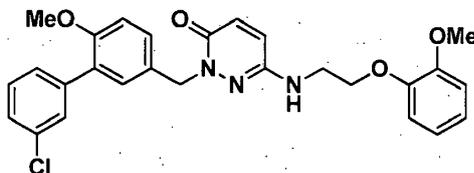
Compuesto II-2 (ZX-I02): Rendimiento: 63 %; ESI-MS: m/z 427,5(M⁺), 428,5([M+1]⁺), 429,5 ([M+2]⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,63 ~ 2,70 (m, 4H), 3,09 ~ 3,12 (m, 4H), 3,82 (s, 3H, MeO), 3,89 (s, 2H, CH₂), 6,94 ~ 6,98 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 ~ 7,40 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,55 (s, 1H);



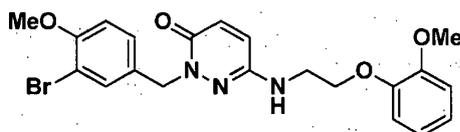
Compuesto III-1 (ZX-I03): Rendimiento: 43 %; ESI-MS: m/z 395,6(M^+), 396,5 ($[M+1]^+$), 397,5 ($[M+2]^+$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,80 (s, 3H, MeO), 5,29 (s, 2H, CH_2), 6,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 ~ 7,39 (m, 3H), 7,45 ~ 7,48 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 ~ 7,8 (m, 2H);



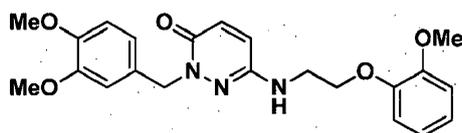
5
Compuesto III-2 (ZX-I06): Rendimiento: 33 %; ESI-MS: m/z 521,5(M^+), 522,5($[M+1]^+$), 523,5 ($[M+2]^+$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,20 ~ 3,30(m, 4H), 3,50 ~ 3,60(m, 4H), 3,82 (s, 3H, MeO), 5,14 (s, 2H, CH_2), 6,86 ~ 7,00 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,28 ~ 7,34 (m, 4H), 7,39 ~ 7,44 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51(s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H);



10
Compuesto III-3 (ZX-I07): Rendimiento: 45 %; ESI-MS: m/z 492,6(M^+), 493,6($[M+1]^+$), 494,6 ($[M+2]^+$), 514,6($[M+Na]^+$), 530,6($[M+K]^+$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H, MeO), 3,84(s, 3H, MeO), 4,13(t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H, CH_2), 6,78(d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,85 ~ 6,98 (m, 6H), 7,28 ~ 7,44(m, 4H), 7,505 (s, 1H), 8,02 (s, 1H);



15
Compuesto III-4 (ZX-I11): Rendimiento: 42 %; ESI-MS: m/z 482,4 ($[(M-1)+Na]^+$), 484,4 ($[(M+1)+Na]^+$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H, MeO), 3,96 (s, 3H, MeO), 4,18(t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,08 (s, 2H, CH_2), 6,73 ~ 6,99 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 ~ 7,55(m, 1H), 7,65(d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,72 ~ 7,74(m, 1H);



20
Compuesto III-5 (ZX-I12): Rendimiento: 28 %; ESI-MS: m/z 412,7($[M+1]^+$), 434,7($[M+Na]^+$), 450,7($[M+K]^+$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3,79(s, 3H, MeO), 3,81(s, 3H, MeO), 3,85 ~ 3,87(m, 5H, MeO, CH_2), 4,19(t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,68(s, 2H, CH_2), 6,76 ~ 6,94(m, 7H), 7,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,34(d, $J = 10$ Hz, 1H);

Ensayo de la actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 4

- 30 1. Método Experimental
2. El ensayo de la actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 4 utiliza tecnología IMAP, que se denomina polarización de fluorescencia basada en afinidad por ión metálico inmovilizado, que proporciona un procedimiento estable y preciso para determinar el potencial de inhibición de los compuestos (Scottish Biomedical, Glasgow, Escocia, Reino Unido).
35 3. Resultados experimentales

Tabla 1 Las actividades inhibidoras de los nuevos inhibidores de la PDE4 II-1, II-2, III-1~III-3 con respecto a PDE4CAT, PDE4D4 y PDE4D5

Compuesto	Cl_{50} PDE4CAT	Cl_{50} PDE4D4	Cl_{50} PDE4D5
II-1 (ZX-I01)	28,4 μ M	115 μ M	83,7 μ M
II-2 (ZX-I02)	18,1 μ M	141 μ M	50,9 μ M
III-1 (ZX-I03)	25,6 μ M	22,4 μ M	8,32 μ M
III-2 (ZX-I06)	16,7 μ M	137 μ M	110 μ M
III-3 (ZX-I07)	3,87 μ M	7,82 μ M	8,48 μ M
Rolipram	4,92 μ M	0,48 μ M	0,24 μ M

Tabla 2 Las actividades inhibitoras de los nuevos inhibidores PDE4 ZX-I11 y ZX-I12

Compuesto	CI ₅₀ PDE4CAT
III-4 (ZX-I11)	44,0 μM
III-5 (ZX-I12)	66,9 μM
Rolipram	5,36 μM

Experimentos con animales

5 1. Los efectos del nuevo inhibidor de la PDE4 III-3 sobre el aprendizaje y la memoria con déficits cognitivos inducidos por escopolamina en ratones

1.1 Método

10 60 ratones Kunming se dividieron aleatoriamente en 6 grupos, concretamente, grupo de control en blanco, grupo de escopolamina, grupo de control de rolipram, y grupos de dosis baja, media y alta de III-3, cada grupo incluye 10 ratones. Después de administrarles continuamente vehículo o compuestos durante 1 semana, los ensayos conductuales se determinaron mediante un laberinto de agua de Morris. 20 minutos antes de la prueba, se da una solución salina a los ratones de control en blanco a través de inyección intraperitoneal, mientras que se administra escopolamina por vía intraperitoneal a los otros cinco grupos. Estos ratones se entrenaron continuamente durante 15 4 días, y el experimento de exploración del espacio se realiza el quinto día para registrar la latencia con respecto al cuadrante diana, el número de cruces y el tiempo de retención en el cuadrante diana durante el periodo de prueba de cada ratón.

20 Tabla 3 Los efectos del nuevo inhibidor de la PDE4 III-3 sobre el rendimiento conductual del aprendizaje y la memoria en el laberinto de agua de Morris ($\bar{X} \pm S$)

Grupo	Latencia con respecto a cuadrante diana (t/s)	El número de cuadrante diana de cruces	Tiempo de retención en tiempo del cuadrante diana (t/s)
control	10,81 ± 2,62*	6,75 ± 0,65**	45,88 ± 3,18*
escopolamina	37,21 ± 7,76	3,33 ± 0,55	32,00 ± 3,16
escopo.+Rolipram 0,5 mg/kg	16,09 ± 3,29	6,89 ± 0,59**	38,34 ± 3,65
escopo.+ III-3 0,2 mg/kg	9,96 ± 2,32*	6,6,7 ± 1,29	42,78 ± 4,56*
F	7,599	4,296	2,601
P	0,001	0,012	0,070

Nota: *P<0,05, **P<0,01 en comparación con el grupo tratado con escopolamina, escopo. es la abreviatura de escopolamina.

25 2. Evaluación preliminar de los efectos tipo vómitos potenciales del nuevo inhibidor de la PDE4 III-3

2.1 Método

30 Seis perros beagle se dividieron aleatoriamente en dos grupos, se les administró vehículo (DMSO al 5 %, 1 ml/kg) o rolipram con la dosis de 0,5 mg/kg (disuelta en DMSO al 5 % con la concentración final de 0,5 mg/ml) mediante sonda oral al volumen de 1 ml/kg. El tiempo de observación de vómitos potencial es de 120 minutos después de la administración oral. La latencia se determinó por el intervalo de tiempo desde la administración oral de los fármacos con respecto a las náuseas, arcadas, mucha salivación y vómito de contenido gástrico. La incidencia de emesis también se registró. Después de una semana, seis perros beagle se dividieron de nuevo aleatoriamente en dos grupos, se les administró por vía oral 0,5 mg/kg de rolipram y 10 mg/kg de III-3 a un volumen de 1 ml/kg y se observaron continuamente durante 120 minutos mediante el mismo método.

35 1.2 Resultados experimentales

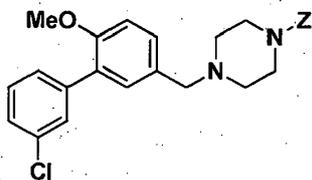
Tabla 4 La emesis inducida por el nuevo inhibidor de la PDE4 III-3 en perros beagle

Tratamiento	Periodo de latencia (min)	Incidencia de emesis
Vehículo	>120	0/3
Rolipram (0,5 mg/kg)	10,67 ± 2,68	6/6
III-3 (1,0 mg/kg)	>120	0/3

40

REIVINDICACIONES

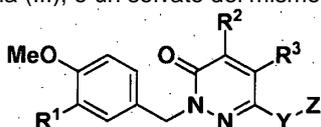
1. Un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 sin efectos secundarios tipo vómitos, **caracterizado por que** el inhibidor es un compuesto representado por la fórmula (II), o un solvato del mismo



(II)

5

en la que Z es un anillo aromático opcionalmente sustituido; o un compuesto representado por la fórmula (III), o un solvato del mismo



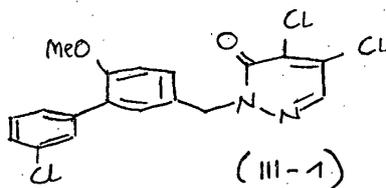
(III)

10

en la que, R¹ es independientemente metoxi o arilo sustituido;

Y es -(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_n-O-, donde, un valor de n puede ser uno de 0, 1, 2 y 3; con R² = R³ = H o R² = R³ = Cl;

Z es un anillo aromático opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido; o un compuesto de fórmula (III-1)



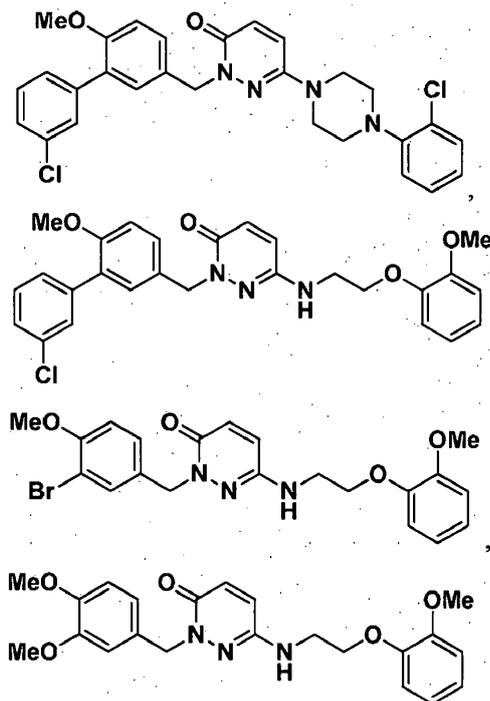
(III-1)

15

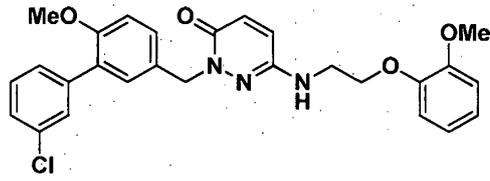
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es 2-metoxifenilo o 2-clorofenilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo de

20



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de depresión y la enfermedad de Alzheimer o para su uso para mejorar déficits cognitivos, sin efectos secundarios tipo vómitos.