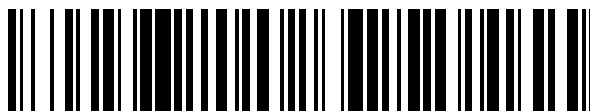


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 764**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009** **E 09791693 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015** **EP 2367812**

54 Título: **[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona como inhibidor de triptasa de mastocitos**

30 Prioridad:

22.08.2008 US 91011 P

22.08.2008 US 91018 P

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

20.01.2016

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

CHOI-SLEDESKI, YONG MI;

CHOY, NAKYEN;

POLI, GREGORY BERNARD;

SHAY, JOHN J., JR.;

SHUM, PATRICK WAI-KWOK y

SLEDESKI, ADAM W.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 556 764 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

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona como inhibidor de triptasa de mastocitos

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a un compuesto de indol bencilamina sustituido, a su preparación, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a su uso y a intermedios del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Las afecciones inflamatorias mediadas por mastocitos, en particular asma, suponen una preocupación cada vez mayor para la salud pública. El asma a menudo se caracteriza por el desarrollo progresivo de una hipersensibilidad de la tráquea y los bronquios tanto a alérgenos inmunoespecíficos como a estímulos químicos o físicos generalizados, lo cual conduce al inicio de una inflamación crónica. Los leucocitos que contienen receptores de IgE, particularmente los mastocitos y basófilos, están presentes en el epitelio y en los tejidos del músculo liso subyacentes 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, que da como resultado la constricción de los bronquiolos.

- 15 La triptasa se almacena en los gránulos secretores de los mastocitos y es la proteasa principal de los mastocitos humanos. La triptasa se ha implicado en una diversidad de procesos biológicos, incluyendo la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y broncodilatadores (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 la histamina (Sekizawa, et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, páginas 175-179).

- 20 Como resultado, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios (K Rice, P.A. Sprengler, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 1999, 2(5), páginas 463-474), particularmente en el tratamiento de asma crónico (M.Q. Zhang, H. Timmerman, Mediators Inflamm., 1997, 112, páginas 311-317), y también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de 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. 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 la destrucción del cartílago de las articulaciones.

- 25 Además, se ha demostrado que la triptasa es un potente mitógeno para fibroblastos, lo que sugiere su implicación en la fibrosis pulmonar en el asma y en enfermedades pulmonares intersticiales (Ruoss et al., J. Clin. Invest., 1991, 88, páginas 493-499).

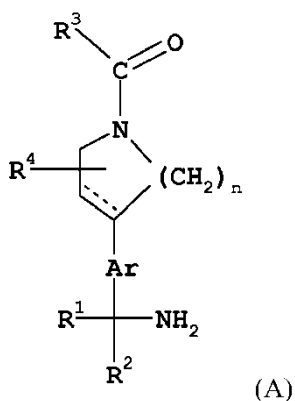
Por lo tanto, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de afecciones fibróticas (J.A. Cairns, A.F. Walls, J. Clin. Invest., 1997, 99, páginas 1313-1321), por ejemplo, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas y cicatrices hipertróficas.

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

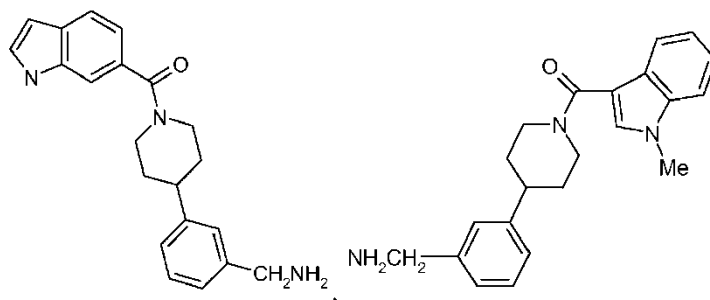
También se ha descubierto que la triptasa activa la prostomelisin, que a su vez activa la collagenasa, iniciándose de esta manera la destrucción del cartílago y el tejido conjuntivo periodontal, respectivamente.

- 35 Por lo tanto, los inhibidores de 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 triptasa pueden ser útiles en el tratamiento de la anafilaxis (L.B. Schwarz et al, J. Clin. Invest., 1995, 96, páginas 2702-2710), esclerosis múltiple (M. Steinhoff et al, Nat. Med. (N. Y.), 2000, 6(2), páginas 151-158), úlceras pépticas e infecciones por virus sincitiales.

- 40 En la Patente US 6977263 se dan a conocer arilmetilaminas sustituidas, representadas por un compuesto de fórmula (A), su preparación,

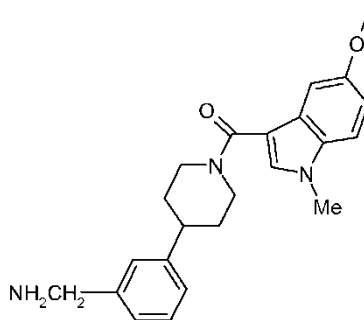


composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso farmacéutico en el tratamiento de patologías que pueden modularse por la inhibición de triptasa. En la Patente US 6977263 se describen específicamente compuestos de las siguientes fórmulas



5

y

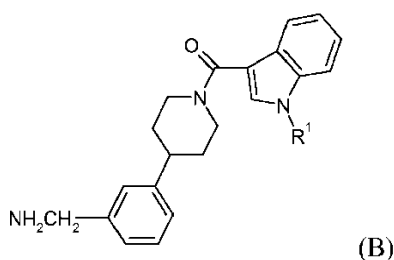


La Patente US 6977263, sin embargo, no describe ninguna de las especies de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[indolil]-metanona mencionadas anteriormente en las que la posición para con respecto al grupo aminometilo en el resto fenilo del mismo también está sustituida con un grupo fluoro. Además, la Patente US 6977263 sólo describe un compuesto de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[indolil]-metanona en el que un carbono aromático en el resto de indol del mismo, distinto del que está unido al carbonilo, está sustituido; más específicamente, solamente en el que la posición 5 del indol está sustituida con metoxi.

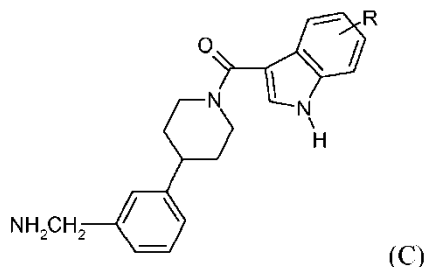
10

Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) describe tres tipos de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[1H-indol-3-il]-metanonas como inhibidores de triptasa. Un tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula B en el que ninguno de los carbonos aromáticos en el resto de indol

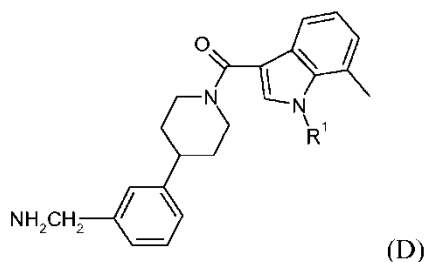
15



del mismo, distinto del que está enlazado al carbonilo, está sustituido, mientras que el nitrógeno del indol está sustituido con R^1 como hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, butilo, hexilo, 2-metoxietilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo, 3-piridilo, 2-tiazol, acetilo, tiofeno-2-carbonilo, bencenosulfonilo o metanosulfonilo. El segundo tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula C en el que el nitrógeno del indol está sustituido únicamente por hidrógeno, y un solo carbono aromático



en el resto de indol del mismo, distinto del que está enlazado al carbonilo, está sustituido con R como metilo en la posición 4, 5, 6 o 7, o fluoro en la posición 7. El tercer tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula D en el que un solo carbono aromático en el resto de indol del mismo,

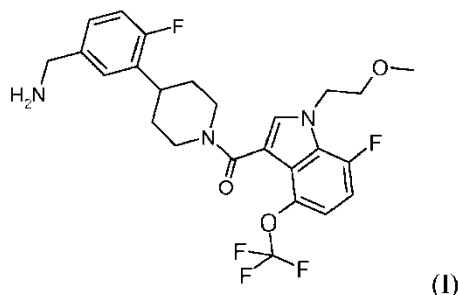


distinto del que está enlazado al carbonilo, está sustituido con metilo en la posición 7, y el nitrógeno del indol está sustituido con R^1 como metilo, etilo, propilo, butilo o 2-metoxietilo. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) también describe que se permite la sustitución en un carbono aromático del indol en la posición 5 o 7, mientras que la sustitución en la posición 4 o 6 da compuestos menos activos.

No existe ninguna descripción en la Patente US 6977263 o en Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) de inhibidores de triptasa que contengan indol en los que: (1) la posición para con respecto al grupo aminometilo en el resto fenilo del mismo esté también sustituida con un grupo fluoro; (2) el nitrógeno del indol esté sustituido con 2-metoxietilo; o (3) dos o más carbonos aromáticos en el resto de indol del mismo, distintos del que está enlazado al carbonilo, estén sustituidos, y que tengan propiedades farmacéuticas particularmente valiosas como un inhibidor de triptasa. Dicho compuesto debería tener utilidad fácilmente en el tratamiento de un paciente que padece afecciones que pueden mejorarse 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 neuropeptidos vasodilatadores y broncodilatadores, y tiene una menor susceptibilidad al metabolismo de amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye el compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto.

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 se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como un inhibidor de triptasa, que comprende introducir el compuesto en una composición que comprende un receptor del inhibidor de 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 mejora con un inhibidor de triptasa, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

La presente invención también se refiere a la preparación de un compuesto de fórmula I y a intermedios útiles en ella.

Los aspectos, características y ventajas de la presente invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada, que se da únicamente a modo de ilustración, y no limita la presente invención.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Listado de abreviaturas

Tal como se han usado anteriormente y como se usa a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

	<i>n</i> -BuOAc	acetato de <i>n</i> -butilo
15	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
	<i>sec</i> -BuLi	<i>sec</i> -butil-litio
	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
	<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
	CuI	yoduro de cobre
20	DCM	diclorometano, CH ₂ Cl ₂ o cloruro de metileno
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
25	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl
	eq	equivalente(s)
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	TEA	triethylamina
30	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOC(O)Cl	cloroformiato de etilo
	HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
35	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopía de masas
	MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
40	Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio

	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II)
	PdCl ₂ dppf	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)
5	Pd(dtbpf)Cl ₂	dicloruro de 1,1'-bis(di- <i>t</i> -butilfosfino)ferroceno paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	P(Cy) ₃	triciclohexilfosfina
	<i>t</i> -Bu ₃ P	tri- <i>t</i> -butilfosfina
10	PF ₃	trifenilfosfina
	PrOH	propanol
	<i>i</i> PrOH	<i>iso</i> -propanol
	<i>i</i> -PrOAc	acetato de <i>iso</i> -propilo
	<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
15	PPSE	éster trimetilsilílico de poli-ácido fosfórico
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	K ₂ SO ₄	sulfato de potasio
	LC	cromatografía de líquidos
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
20	rt	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	TGA	análisis termogravimétrico
25	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS-acetileno	trimetilsilil-acetileno

Definiciones

30 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 de otro modo, tienen los siguientes significados:

35 Como se usa en la presente memoria, se entiende que la expresión “compuesto de la presente invención”, y expresiones equivalentes, incluye el compuesto de fórmula I, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, expresión la cual incluye el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable y el solvato, por ejemplo el hidrato. De forma similar, se entiende que la referencia a los intermedios, se reivindiquen o no se reivindiquen, 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.

40 Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” o “tratar” incluye la terapia profiláctica así como el tratamiento de una afección establecida, tal como la mejora de la afección de un paciente. Tal mejora incluye ralentizar la progresión de una enfermedad o una modificación beneficiosa de la afección del paciente.

“Paciente” significa un ser humano u otro mamífero.

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

5 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal de estos ingredientes activos con un ácido que no da lugar a efectos tóxicos o secundarios indeseados. Estos ácidos son bien conocidos para los expertos en la farmacia. Los siguientes son ejemplos no limitantes de sales adecuadas: cloruro; bromuro; yoduro; aspartato, particularmente aspartato ácido; benzoato, particularmente benzoato ácido; citrato, particularmente citrato ácido; tartrato; fosfato, particularmente fosfato ácido; fumarato, particularmente fumarato ácido; glicerofosfato; glucosa fosfato; lactato; maleato, particularmente maleato ácido; orotato; oxalato, particularmente oxalato ácido; sulfato, particularmente sulfato ácido; tricloroacetato; trifluoroacetato; besilato; tosilato y metanosulfonato. Una lista de sales farmacológicamente aceptables aprobadas por la FDA se da en Philip L. Gould, “Salt Selection for Basic Drugs’ 33 Int’l J. Pharm. 201, 202, 214-216 (1986); con información adicional en Stephen M. Berge et al., “Pharmaceutical Salts’, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 66, No. 1, enero 1977, páginas 1-19; siendo conocidos en la técnica los métodos para fabricar dichas sales en Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), IUPAC Wiley-VCH, 2002.

15 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. La asociación física incluye el enlazamiento de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” engloba tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, y similares.

20 “Condiciones del acoplamiento de Suzuki” significa condiciones que usan un disolvente para el acoplamiento de Suzuki, un catalizador para el acoplamiento de Suzuki y una temperatura de reacción para el acoplamiento de Suzuki.

25 “Disolvente del acoplamiento de Suzuki” significa un disolvente alcohólico con un punto de ebullición $\geq$ del alcohol isopropílico, tal como alcohol n-propílico, alcohol n-butílico o similar; disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, o similar; disolvente etéreo tal como THF, 2-metilTHF, dimetoxietano, o similar; o mezcla de cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente y agua o tolueno.

30 “Catalizador del acoplamiento de Suzuki” significa un catalizador de Pd tal como Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dtbpf)Cl₂, o similar; o catalizador de Pd tal como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ o similar, junto con un ligando de fosfina tal como PPh₃, dppf, *t*-Bu₃P, P(Cy)₃ o similar.

“Temperatura de reacción del acoplamiento de Suzuki” significa una temperatura de alrededor de 60°C hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción del acoplamiento de Suzuki.

“Condiciones trifluoroacetilantes” significa condiciones que usan un agente de trifluoroacetilación, disolvente trifluoroacetilante, y temperatura de reacción de trifluoroacetilación.

35 “Agente de trifluoroacetilación” significa anhídrido trifluoroacético, 1,1,1-tricloro-3,3,3-trifluoroacetona, ácido trifluoroacético y éster trimetilsilílico de poli-ácido fosfórico (PPSE), cloruro de trifluoroacetilo, fluoruro de trifluoroacetilo, trifluoroacetato de pentafluorofenilo, o similar.

40 “Disolvente trifluoroacetilante” significa un disolvente tal como un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, o similar; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como tolueno, o similar; un disolvente de tipo hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o similar.

“Temperatura de reacción de trifluoroacetilación” significa de alrededor de -20 a alrededor de 30°C.

“Condiciones de hidrogenación” significa condiciones que usan un catalizador de hidrogenación, un disolvente de hidrogenación, una temperatura de reacción de hidrogenación, y una presión de hidrogenación.

45 “Disolvente de la reacción de hidrogenación” significa un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico y similar; o ácido acético; o una mezcla de un disolvente alcohólico o ácido acético y agua.

“Catalizador de la hidrogenación” significa PtO₂, Pd/C, Pd(OH)₂, Rh/C y similar, con o sin ácido inorgánico añadido tal como HCl y similar, o ácido orgánico tal como ácido acético y similar.

“Temperatura de la reacción de hidrogenación” significa de alrededor de 10 a alrededor de 60°C.

50 “Presión de hidrogenación” significa de alrededor de 10 a alrededor de 1000 psi de hidrógeno (estando dictado el límite superior por la capacidad del equipo).

Realizaciones particulares o preferidas

Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I para tratar un paciente que padece una afección fisiológica que puede mejorarse 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 sin duda no se limitan a, enfermedades inflamatorias, por ejemplo inflamación articular, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica y otras enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones y asma y otras afecciones respiratorias inflamatorias. Otras realizaciones de afecciones fisiológicas que pueden tratarse por la presente invención incluyen afecciones fisiológicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones de EPOC, 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 de miocardio, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, diversas afecciones dermatológicas, por ejemplo dermatitis atópica y psoriasis, infarto de miocardio, ictus, 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.

En una realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece asma y otras enfermedades respiratorias inflamatorias, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a 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 a 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.

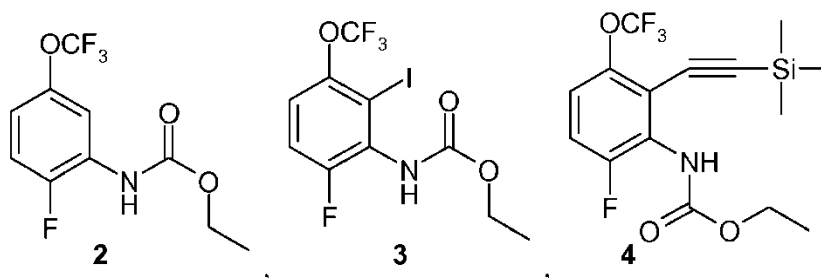
En otra realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece rinitis alérgica, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

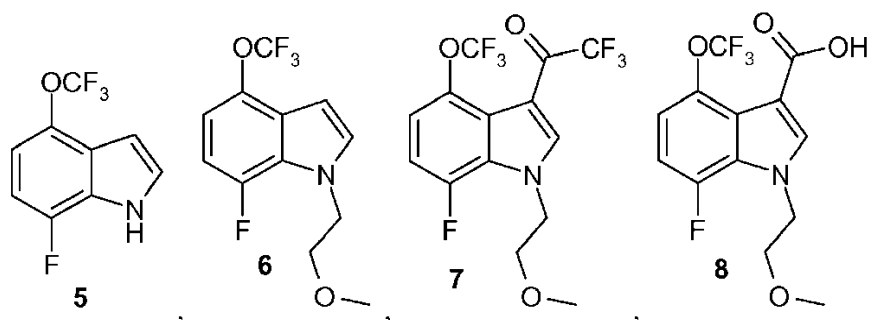
En otra realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de un paciente que padece inflamación de las articulaciones, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

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

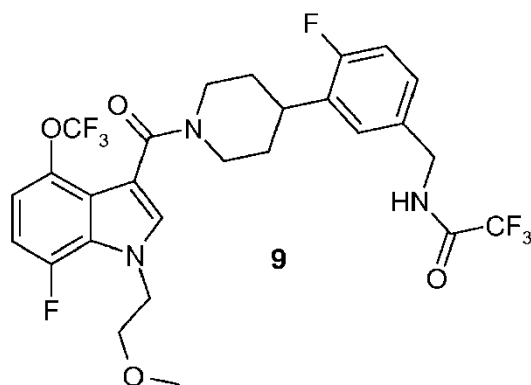
Además, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide anti-inflamatorio y un agente antiinflamatorio, y un vehículo farmacéuticamente 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 tal composición farmacéutica incluyen, pero sin limitarse a, asma.

La presente invención se refiere también a los compuestos intermedios de fórmulas 2-9





y



para preparar el compuesto de fórmula I.

5 Composiciones farmacéuticas

Como se ha explicado anteriormente, el compuesto de la presente invención presenta actividad farmacológica útil y, por consiguiente, 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 del mismo. Como se usa en la presente memoria, la expresión "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 de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos habituales usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, tensioactivos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones 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 escogidos del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizadores para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo se determinan, en general, de acuerdo con la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, la vía concreta de administración y las disposiciones que deben observarse 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 dihidratado, 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. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables también pueden ser agua estéril y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, 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.

Métodos de tratamiento

El compuesto de fórmula I posee actividad de inhibición de la triptasa de acuerdo con ensayos descritos en la bibliografía y descritos más adelante en la presente memoria, y cuyos resultados de ensayo se cree que se correlacionan con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención se refiere a la 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 otras afecciones artríticas 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, ictus, angina, u otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas, así como enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas o una infección producida por un virus sincitial.

Terapia de combinación

Como se ha explicado anteriormente, dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar, pueden emplearse otros agentes farmacéuticamente activos en combinación con el compuesto de fórmula I. 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 anti-inflamatorios tales como dipropionato de beclometasona, acetónido de triancinolona, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, metilprednisolona, prednisolona, o prednisona; y agentes anti-inflamatorios tales como cromoglicato sódico y nedocromilo sódico. De este modo, 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 anti-inflamatorio, un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de fosfodiesterasa-4, y un agente anti-inflamatorio; y un vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos. Particularmente contemplado para uso con la presente invención como un antagonista de leucotrienos es montelukast. Y particularmente contemplados para uso con la presente invención como inhibidores de fosfodiesterasa-4 son roflumilast y ciflumolast. En la presente memoria se describen vehículos farmacéuticos particulares que tienen aplicaciones en esta composición farmacéutica.

Además, la presente invención incluye un método para tratar 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 anti-inflamatorio un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de fosfodiesterasa-4, y un agente anti-inflamatorio. 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 pueden administrarse conjuntamente.

Modos de suministro

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

5 Suministro oral

Para el uso en la presente memoria se contemplan formas de dosificación oral sólidas, que se describen de manera 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, troscos o grageas, obleas o gránulos. Además, puede usarse la encapsulación liposómica o en proteinoides para formular las presentes composiciones (por ejemplo, como microesferas proteinoides presentadas en la Patente U.S. n° 4.925.673). Puede usarse encapsulamiento liposómico, y los liposomas pueden modificarse con diversos polímeros (por ejemplo, Patente U.S. n° 5.013.556). Marshall, K. En: Modern Pharmaceutics Editado por G.S. Banker y C.T. Rhodes Capítulo 10, 1979, da una descripción de posibles formas de dosificación sólida para una sustancia terapéutica. 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 el suministro oral sea más eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la propia molécula componente, en el que dicho resto permite (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) la absorción en el torrente sanguíneo 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, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" en: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, NY, p. 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 indica 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. 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 consistir en una cubierta dura (tal como gelatina) para suministrar el agente terapéutico seco, es decir, en forma de polvo; en el caso de las 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 peletes 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 encapsulamiento 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 hidratos de carbono, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. También pueden usarse ciertas sales inorgánicas como cargas, incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. 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 limitarse a, almidón, incluyendo el disgregante comercial basado en almidón, Explotab. También pueden 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 algínico 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, podrían usarse tanto polivinilpirrolidona (PVP) como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- En la formulación 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 no se limitan a, 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 pirógena y silicoaluminato hidratado.
- Para ayudar a la disolución del agente terapéutico en el medio acuoso, podría añadirse un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos 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 tensioactivos es lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetil celulosa. Estos tensioactivos podrían estar presentes en la formulación de un compuesto de la presente invención solos o como una mezcla en diferentes relaciones.
- Los aditivos que aumentan potencialmente la absorción del compuesto de la presente invención son, por ejemplo, los ácidos grasos ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. 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 lixiviación, por ejemplo gomas. En la formulación pueden incorporarse también 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 2 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 consiste en 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.

Suministro Pulmonar

- En la presente memoria también se contempla el suministro pulmonar del compuesto de la presente invención, solo o en una composición farmacéutica. El compuesto se suministra a los pulmones de un mamífero mientras se inhala y atraviesa el revestimiento del epitelio pulmonar hasta llegar al torrente sanguíneo. 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 leuprolida); 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, p. 206-212 (a1-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 II, Keystone, Colorado, Marzo, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488 (interferón- γ y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz et al., Patente U.S. nº 5.284.656 (factor estimulador de colonias de granulocitos). En la Patente U.S. nº

5.451.569, expedida del 19 de septiembre de 1995 a Wong et al, se describe un método y composición para el suministro 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 el suministro pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo, pero sin limitarse a, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles en el mercado adecuados para la práctica de esta invención son el nebulizador Ultravent fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri; el nebulizador Acorn II, 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 propelente apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en terapia. También, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, 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.

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 alrededor de 0,1 a 25 mg de compuesto por ml de disolución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar sencillo (por ejemplo, para la estabilización y regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensioactivo, para reducir o prevenir la agregación del compuesto inducida en la superficie producida por la atomización de la disolución al formar el aerosol.

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 propelente con la ayuda de un tensioactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarbono, hidroclorofluorocarbono, hidrofluorocarbono o hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. También puede ser útil como tensioactivo el ácido oleico.

Las formulaciones para dispensar 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 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), muy preferiblemente de 0,5 a 5 μm , para el suministro eficaz en un sitio distal del pulmón.

Suministro nasal

También se contempla el suministro nasal del compuesto de la presente invención. El suministro nasal permite el paso del compuesto al torrente sanguíneo directamente después de administrar el producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad de la deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para suministro nasal incluyen las que tienen dextrano o ciclodextrano.

Suministro transdérmico

En la técnica se conocen diversos y numerosos métodos para la administración transdérmica de un fármaco, por ejemplo, a través de un parche transdérmico, y tienen aplicaciones en la presente invención. Los parches transdérmicos se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. n^{os} 5.407.713. 5.352.456. 5.332.213. 5.336.168. 5.290.561. 5.254.346. 5.164.189. 5.163.899. 5.088.977. 5.087.240. 5.008.110. y 4.921.475.

Puede apreciarse fácilmente que una vía de administración transdérmica puede mejorarse mediante el uso de un potenciador de la penetración dérmica, por ejemplo, potenciadores tales como los descritos en las U.S. n^{os} 5.164.189, 5.008.110 y 4.879.119.

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 también pueden incorporarse en una base de gel o matriz para aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

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

- 5 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, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada se determinará por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis generalmente son de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. Las dosis se determinarán en cada caso particular conforme a los factores distintivos del individuo a tratar, como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto 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 más débil. En el caso de otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse por vía oral de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al 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 materia, los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluyendo pero sin limitarse a, animales domésticos, tales como gatos o perros, animales de granja tales como, pero sin limitarse a, 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.

Detalles de preparación

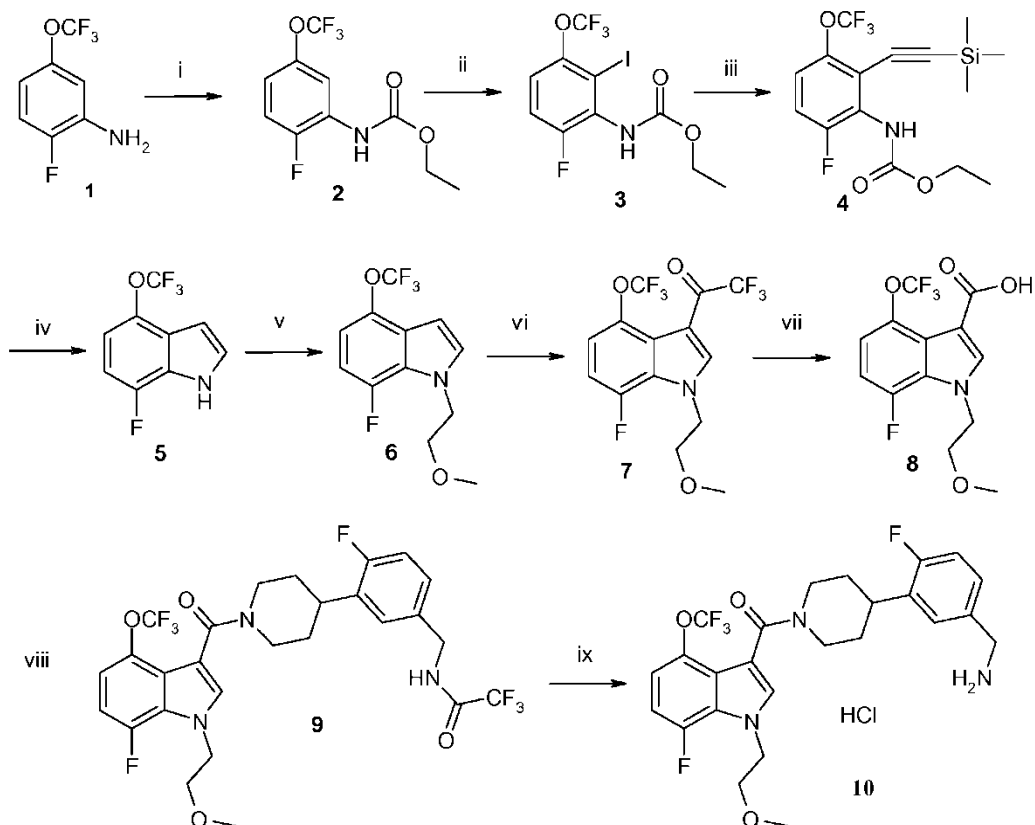
- El compuesto de fórmula I puede prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, mediante los cuales se entienden métodos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989, o como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

- 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.

- 40 En particular, el compuesto de fórmula I puede prepararse como se muestra a lo largo de los Esquemas 1-2.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención es un compuesto aquiral cuya preparación comprende una síntesis convergente. El compuesto de la invención, como su sal de benzoato, se prepara como se muestra en los esquemas a continuación.

Esquema 1



(i) Cloroformiato de etilo, piridina, THF, 0°C, 100%; (ii) a: *sec*-BuLi, THF, -78°C, b: I₂, THF, -78°C, 52-68%; (iii) TMS-acetileno, TEA, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, THF desgasificado, 60°C, 93%; (iv) KOH, *t*-BuOH, 70°C, 91%; (v) KOH en polvo, bromuro de 2-metoxietilo, DMSO, rt, 95%; (vi) TFAA, DMF, 40°C, 89%; (vii) NaOH 5M, MeOH, 85°C, 96%; (viii) hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida, EDCI, TEA, CH₂Cl₂ (DCM), rt, 99%; (ix) a: K₂CO₃, MeOH/H₂O, b: HCl 1M en Et₂O, 90%

El compuesto 1 se convierte en el compuesto 2 protegiendo el grupo amino con un agente protector amínico, tal como cloroformiato de etilo en presencia de una base adecuada, tal como piridina, para producir el compuesto 2 protegido.

El compuesto 2 se convierte en el compuesto 5 en un procedimiento de tres etapas. El compuesto 2 se yoda en la posición próxima al éster carbámico haciendo reaccionar 2 con una base fuerte, tal como butil litio secundario, para formar el anión, que se hace reaccionar con una fuente de yoduro, tal como yodo molecular, para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se convierte entonces en el compuesto 4 acetilénico usando condiciones catalíticas tal como yoduro de cobre (I) y dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (II) en presencia de trimetilsililacetileno y una base tal como trietilamina. El compuesto 4 se cicla usando una base fuerte tal como hidróxido de potasio y calentando para dar el compuesto 5 indólico.

El compuesto 5 se convierte en el compuesto 6 alquilando su nitrógeno indólico con un haluro de alquilo en presencia de una base fuerte tal como hidróxido de potasio, en un disolvente aprótico dipolar tal como dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente para producir el compuesto 6.

El compuesto 6 se convierte en el compuesto 8 en un procedimiento de dos etapas. En primer lugar, el compuesto 6 se convierte en el compuesto 7 tratando el compuesto 6 con anhídrido trifluoroacético en presencia de un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, y calentando. El compuesto 7 se trata con una base fuerte tal como hidróxido de sodio para dar el compuesto 8, que tiene una función ácida en su posición 3.

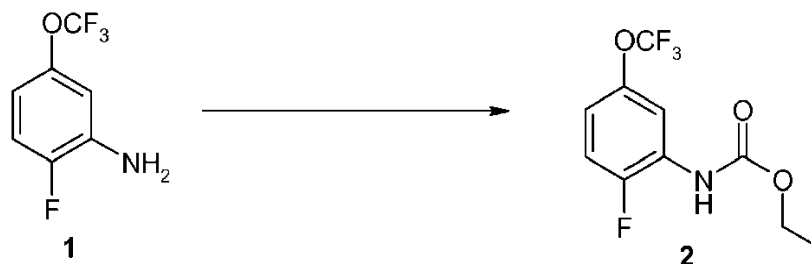
El compuesto 8 se convierte en la amida 9 haciendo reaccionar el ácido 8 con hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (compuesto 14) en presencia de un reactivo de acoplamiento de ácido tal como EDCI y una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

El compuesto 9 se convierte en el compuesto 10 desprotegiendo la *N*-bencil trifluoroacetamida al tratarla con una base suave, tal como carbonato de potasio, en una mezcla de disolventes, tal como metanol/agua. La sal de hidrocloreto se puede formar en presencia de un disolvente orgánico polar, tal como éter, para producir el

compuesto 10, que es la sal de hidrocloreto de ([4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-il]-metanona) de fórmula I.

Las reacciones de este esquema son como siguen.

Etapas A: Preparación de éster etílico del ácido (2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (2)

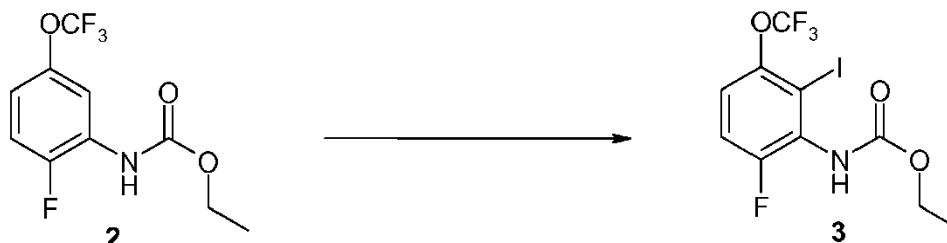


5

comercialmente disponible

A una disolución de 1 (50,72 g, 0,26 moles) y piridina (27,3 ml, 0,34 moles) en THF (500 ml) a 0°C se añade cloroformato de etilo (32,2 ml, 0,39 moles) gota a gota durante un período de 30 min. Después de 1 h, tanto LC/MS como TLC indican que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con HCl 1 M, con H₂O, y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (95/5 hasta 70/30) como eluyente para dar 69,23 g (99%) del producto 2 como un líquido incoloro transparente. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,11 (s a, 1H), 7,07 (dd, J = 9,1, 9,3 Hz, 1H), 7,00-6,80 (m, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,84 (s, 3F), -134,01 (s a, 1F); MS 309 (M+CH₃CN+1, 100%), 268 (M+1).

15 Etapas B: Preparación de éster etílico del ácido (6-fluoro-2-iodo-3-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (3)

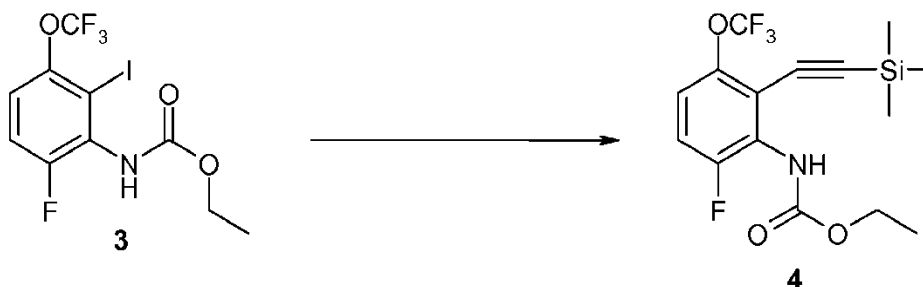


20

25

A una disolución de 2 (31,34 g, 117,2 mmoles) en THF (180 ml) a -78°C se añade sec-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 200 ml, 280 mmoles) gota a gota durante un período de 1 h. Después de 20 min., se añade una disolución de I₂ (44,6 g, 175,8 mmoles) en THF (150 ml) gota a gota durante un período de 30 min. Esta mezcla se agita entonces a -78°C durante 30 min. Se añade NH₄Cl saturado, y el baño de enfriamiento se retira. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con Na₂SO₃ al 10%, con H₂O, y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se suspende en DCM (50 ml), y se añade heptano (300 ml). El polvo blanco 3 (18,1 g, 39%) de la suspensión resultante se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. El filtrado se concentra a vacío, y el residuo se suspende en heptano (200 ml). Otro lote de 3 (3,8 g, 8%) se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. Se puede obtener producto adicional purificando el filtrado vía cromatografía en gel de sílice. ¹H RMN (CDCl₂) δ 7,30-17,10 (m, 2H), 6,16 (s a, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₂) δ -56,90 (s, 3F), -114,35 (d, J = 8,5 Hz, 1F); MS 394 (M+1, 100%), 374, 364, 321, 267.

Etapas C: Preparación de éster etílico del ácido (6-fluoro-3-trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (4)



30

Una mezcla de 3 (18,1 g, 45,9 mmoles), Et₃N (12,8 ml, 91,9 mmoles), Pd(PPh)₂Cl₂ (1,6 g, 5% en moles), CuI (0,7 g, 8% en moles), y TMS-acetileno (19,6 ml, 137,8 mmoles) en THF desgasificado (180 ml) se calienta a 60°C toda la

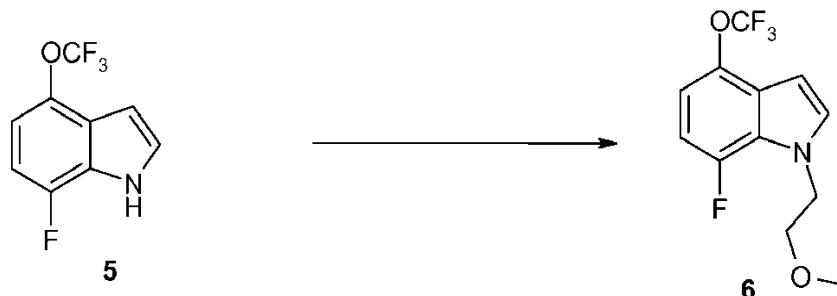
noche. La mezcla se enfría hasta rt, y después se reparte entre H₂O y EtOAc. Esta mezcla se filtra a través de Celite para eliminar el material insoluble. Las dos capas del filtrado se separan, y la capa orgánica se lava con H₂O y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc como eluyente para dar 15,6 g (93%) del producto 4 como un sólido beige. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,15-7,00 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,27 (s, 9H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,59 (s, 3F), -118,15 (s, 1F); MS 364 (M+1, 100%).

Etapla D: Preparación de 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol (5)



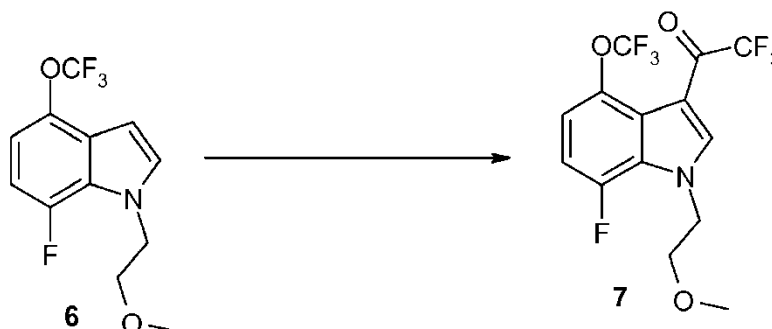
Una mezcla de 4 (28,9 g, 79,6 mmoles) y KOH (35,7 g, 636,7 mmoles) en *t*-BuOH desgasificado (300 ml) se calienta a 70°C toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla se enfría hasta rt, y después se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan, y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 60/40) como eluyente para dar 16 g (91%) de 5 como un líquido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,47 (s a, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,63 (s, 3F), -136,10 (d, J = 8,5 Hz, 1F); MS 220 (M+1, 100%), 200.

Etapla E: Preparación de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol (6)



Una mezcla de 5 (16 g, 72,8 mmoles) y KOH en polvo (20,4 g, 364,2 mmoles) en DMSO (150 ml) se agita a rt durante 10 min. Se añade bromuro de 2-metoxietilo (10,3 ml, 109,2 mmoles). Esta mezcla se agita a rt toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan, y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 50/50) como eluyente para dar 19,3 g (95%) de 6 como un líquido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,56 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,54 (s, 3F), -137,00 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 278 (M+1, 100%).

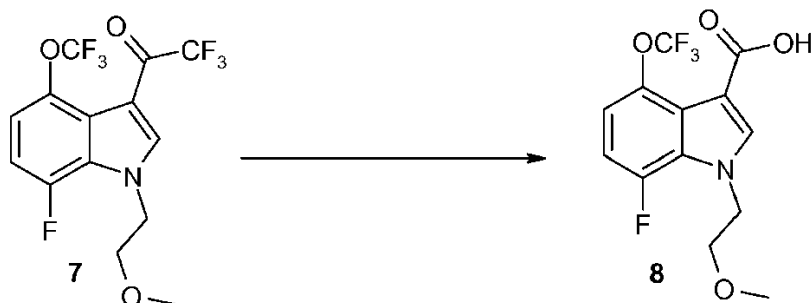
Etapla F: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-etanona (7)



A una mezcla de 6 (19,3 g, 69,7 mmoles) en DMF (135 ml) se añade TFAA (26,2 ml, 188,2 mmoles). Esta mezcla se calienta a 40°C toda la noche. La TLC indica que la reacción está terminada. La mezcla se enfría hasta rt, y después

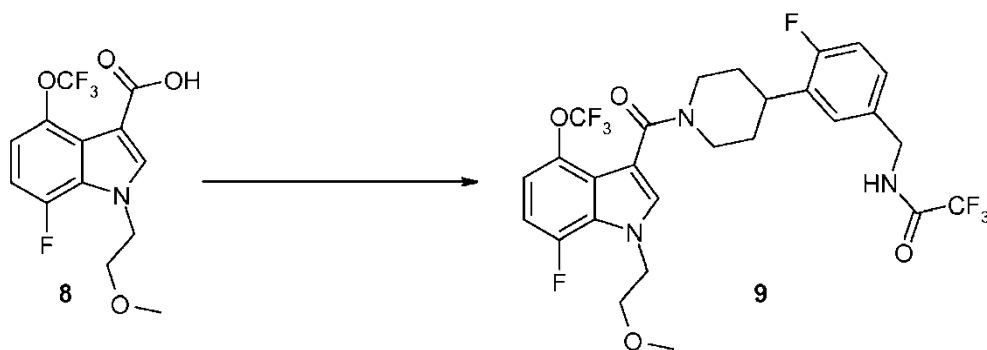
se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado (2X), con H₂O y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 50/50) como eluyente para dar 23,4 g (89%) de 7 como un sólido ligeramente verde. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,20-6,95 (m, 2H), 4,54 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,74 (s, 3F), -71,10 (s, 3F), -134,95 (d, J = 11,5 Hz, 1F); MS 374 (M+1, 100%).

Etapas G: Preparación de ácido 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (8)



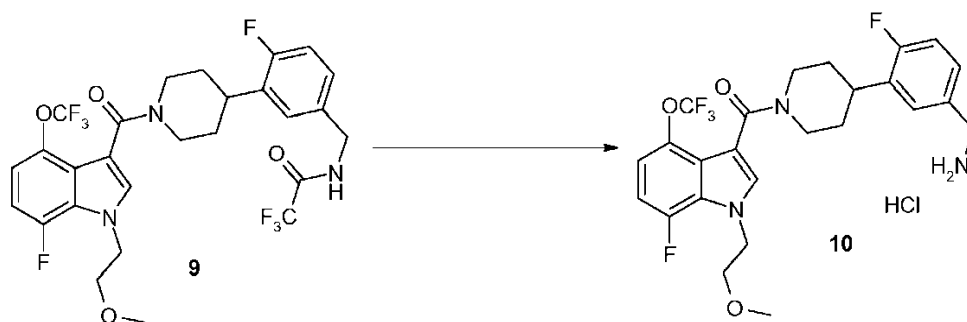
Una mezcla de 7 (23,4 g, 62,6 mmoles) en MeOH (100 ml) y NaOH 5 M (100 ml) se calienta a 80°C toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se enfría hasta rt, y después se concentra a vacío para eliminar la mayoría del MeOH. El residuo se disuelve en H₂O, y después se lava con Et₂O una vez. La capa acuosa se acidifica lentamente hasta pH ~2 con HCl conc. La suspensión acidificada se extrae con Et₂O, y el extracto orgánico se lava con H₂O y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se suspende en DCM/heptano (10/90). El polvo blanco 8 (19,4 g, 96%) en la suspensión se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,74 (s, 3F), -135,65 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 363 (M+CH₃CN+1), 322 (M+1, 100%).

Etapas H: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (9)



Una mezcla de 8 (19,1 g, 59,6 mmoles), Et₃N (24,8 ml, 177,9 mmoles), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (11, 26,4 g, 77,5 mmoles) (14), y EDCI (17,1 g, 89,3 mmoles) en CH₂Cl₂ se agita a rt toda la noche. Tanto TLC como LC/MS indican que la reacción está terminada. La mezcla se reparte entre H₂O y CH₂Cl₂. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (40/60 hasta 0/100) como eluyente para dar 9 (36 g, 99%) como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,37 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,85 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,60-4,35 (m, 4H), 3,90 (s a, 1 H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-2,70 (m, 3H), 2,05-1,50 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,54 (s, 3F), -75,39 (s, 3F), -119,31 (s, 1F), -134,96 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 608 (M+1, 100%).

Etapas I: Preparación de sal de hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona (10)



A una mezcla de 9 (36 g, 59,3 mmoles) en MeOH (400 ml) se añade K_2CO_3 acuoso (65,5 g, 474 mmoles, disuelto en 120 ml de H_2O). Esta mezcla se agita a rt toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se concentra a vacío para eliminar la mayoría del metanol. El residuo se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con H_2O y con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra a vacío para producir 27,5 g (90%) de 10 como una goma pegajosa incolora transparente.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,05-6,85 (m, 3H), 4,92 (s a, 1H), 4,46 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,86 (s a, 3 H), 3,74 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30-2,75 (m, 3H), 2,24 (s a, 2H), 2,05-1,55 (m, 4H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$) δ -57,52 (s, 3F), -121,64 (s, 1F), -136,03 (d, $J = 11,3$ Hz, 1F); MS 512 ($M+1$, 100%).

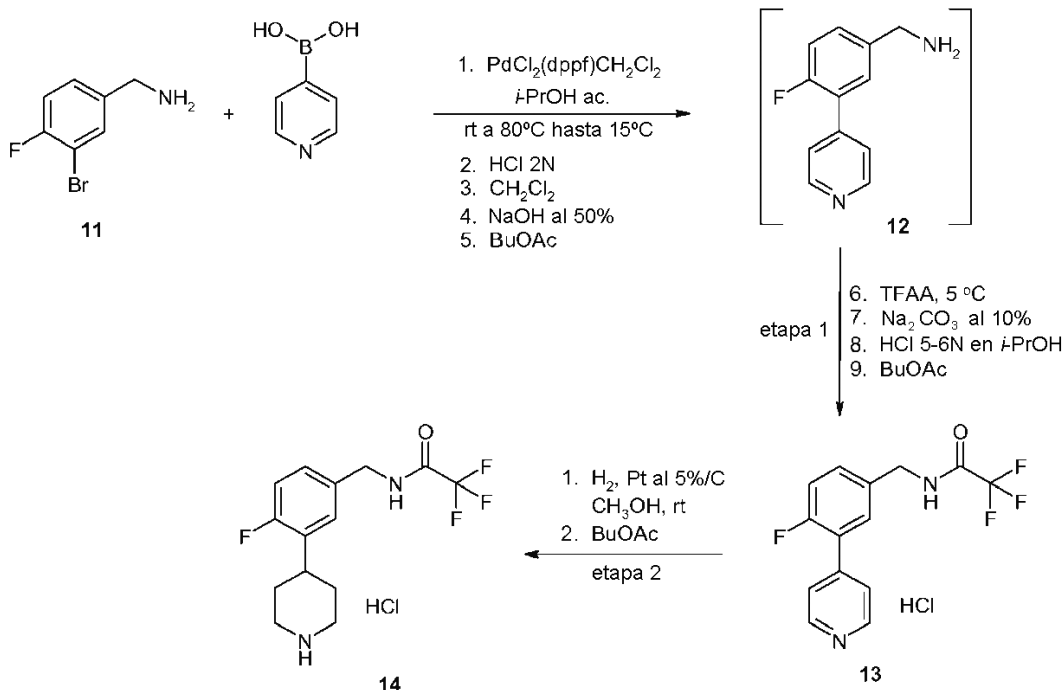
A una disolución del material anterior (2,856 g, 5,59 mmoles) en Et_2O (30 ml) se añade HCl 2 N/ Et_2O (3 ml, 6 mmoles) gota a gota. Se forma un precipitado sólido, y la disolución etérea se separa por decantación. El sólido se lava con Et_2O adicional y después se separa por decantación. El sólido amarillo pálido restante se disuelve en MeOH caliente (10 ml), y después se añade Et_2O (50 ml) hasta que la disolución está ligeramente turbia. Después de aprox. 2 h aparece un precipitado sólido. Se añade Et_2O adicional (5-10 ml), y después la suspensión se coloca en el refrigerador toda la noche. Se recoge un producto cristalino blanco (2,475 g, 4,52 mmoles) y se seca a alto vacío durante 4 h.

1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,32 (s a, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,36 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,99 (s a, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H); ^{19}F RMN ($DMSO-d_6$) δ -56,79 (s, 3F), -119,34 (s, 1F), -134,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1F); MS 512 ($M+1$, 100%). CHN: Teórico: C 53,06%, H 5,16%, N 7,42% (calculado como 1,0 H_2O). Encontrado: C 53,03%, H 4,82%, N 7,22, Cl 6,64%.

Benzoato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (sal de benzoato 10).

Un reactor encamisado de vidrio de 20 l que ya contiene una disolución toluénica que se supone que contiene [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (1320 g, 2,58 moles) se agita y se calienta hasta 61°C. Se añade ácido benzoico (316 g, 2,58 moles) y, después de que se ha disuelto todo el ácido benzoico, se añade ciclohexano (6,04 l). La reacción se calienta hasta 77°C, momento en el que se siembra con benzoato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (0,100 g) de un lote precedente. La cristalización progresa a 77°C y, después de 15 min., la reacción se enfría a una rampa de -10°C/h. Cuando la reacción alcanza 61°C, se detiene tanto la agitación como el enfriamiento, y la reacción se deja enfriar hasta rt. Después de reposar toda la noche, la agitación se reanuda, y el producto se recoge mediante filtración. La torta del filtro se lava con una mezcla de disolventes preparada a partir de tolueno (3 l) y ciclohexano (1,5 l). Tras secar parcialmente mediante succión, el producto se transfiere a un horno de secado en el que se seca a 40°C produciendo benzoato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona como un sólido incoloro: 1408,8 g (86%), $pf = 156-159$ °C. Análisis elemental: Calculado para $C_{25}H_{26}F_5N_3O_3 \cdot C_7H_6O_2$: C, 60,66; H, 5,09; N, 6,63. Encontrado: C, 60,44; H, 5,01; N, 6,87. Características espectrales infrarrojas (cm^{-1}): 1612, 1526, 1511, 1501, 1394, 1362, 1256, 1232, 1211, 1158, 1117, 999, 826.

Esquema 2



Se hace reaccionar hidrocloreto de 3-bromo-4-fluorobencilamina (Wychem) con ácido piridin-4-borónico (Clariant o Boron Molecular) en un disolvente alcohólico con un punto de ebullición de al menos el del alcohol isopropílico, tal como alcohol n-propílico, alcohol n-butílico y similar; disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, y similar; disolvente etéreo tal como 2-metiltetrahydrofurano, dimetoxietano, y similar. El compuesto 12 y el compuesto 13 en mezcla con cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente y agua en presencia de un catalizador adecuado, tal como complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, y similar, con calentamiento suficiente desde alrededor de 70°C hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción del acoplamiento de Suzuki, proporciona la piridina.

Esta piridina se convierte en el compuesto trifluoroacetamídico hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-piridin-4-il-bencil)-acetamida en condiciones trifluoroacetilantes, usando un agente trifluoroacetilante adecuado tal como anhídrido trifluoroacético, fluoruro de trifluoroacetilo, trifluoroacetato de pentafluorofenilo y similar, en un disolvente trifluoroacetilante tal como un disolvente de tipo éster tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, o similar; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como tolueno, o similar; un disolvente de tipo hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o similar, a una temperatura de reacción de trifluoroacetilación de alrededor de -20 a alrededor de 30°C ., seguido de tratamiento con ácido clorhídrico.

El hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-piridin-4-il-bencil)-acetamida se reduce en condiciones de hidrogenación al compuesto 14 mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, es decir, PtO_2 , Pd/C , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Rh/C y similar, con o sin ácido inorgánico añadido, tal como HCl y similar, o ácido orgánico tal como ácido acético y similar, en un disolvente de la reacción de hidrogenación, tal como un disolvente alcohólico tal como etanol, alcohol isopropílico y similar; o ácido acético; o una mezcla de un disolvente alcohólico o ácido acético y agua, a una temperatura de reacción de trifluoroacetilación de alrededor de 10 a alrededor de 60°C ., y presión de hidrogenación de alrededor de 20 a alrededor de 1000 psi.

El compuesto de la presente invención es básico, y tal compuesto es útil en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las sales de adición de ácidos pueden ser una forma más conveniente para uso; y en la práctica, el uso de la forma salina equivale inherentemente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácidos incluyen preferiblemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, esto es, sales cuyos aniones son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de manera que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes en la base libre no son invalidados por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto básico, todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre incluso si la sal particular, per se, se desea solamente como un producto intermedio al igual que, por ejemplo, cuando la sal se forma solamente para fines de purificación, e identificación, o cuando se usa como intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos de intercambio

iónico. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen las derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen hidroháluros, por ejemplo hidrocloreuro e hidrobromuro, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-*b*-hidroxinaftoatos, benzoatos, tosilatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Una sal más particular es sal del compuesto de fórmula I es la sal de hidrocloreuro. Otra sal particular de la presente invención es el fumarato del compuesto de fórmula I. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de la presente invención es el benzoato del compuesto de fórmula I.

Además de ser útiles en sí mismas como un compuesto activo, las sales del compuesto de la invención son útiles para los fines de purificación del compuesto, por ejemplo mediante la explotación de las diferencias de solubilidad entre las sales y el compuesto progenitor, productos secundarios y/o materiales de partida mediante técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Según una característica adicional de la invención, la sal de adición de ácidos del compuesto de esta invención se puede preparar mediante reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos del compuesto de esta invención se pueden preparar disolviendo la base libre en agua o disolución alcohólica acuosa u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal al evaporar la disolución, o haciendo reaccionar la base libre y ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener concentrando la disolución.

Las sales de adición de ácidos del compuesto de esta invención se pueden regenerar a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto progenitor de la invención se puede regenerar a partir de sus sales de adición de ácidos mediante tratamiento con un álcali, por ejemplo disolución acuosa de bicarbonato de sodio o disolución acuosa de amoníaco.

Los materiales de partida e intermedios se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo métodos como se describen en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos obvios.

La presente invención también se refiere a algunos intermedios en el esquema 1 anterior, y, como tales, los procedimientos descritos en la presente memoria para su preparación constituyen características adicionales de la presente invención.

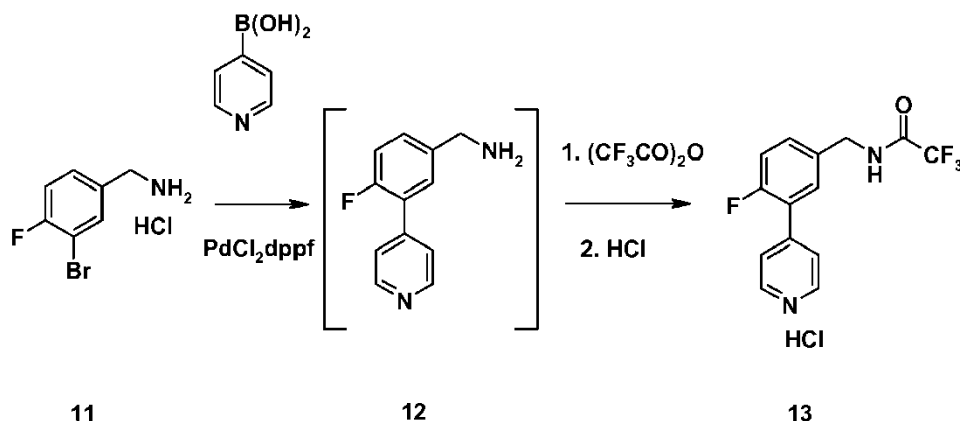
Ejemplos

La presente invención se puede entender mejor mediante referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes, que se proporcionan como ejemplares de la invención. Los siguientes Ejemplos se presentan a fin de ilustrar de forma más completa realizaciones particulares de la invención. Sin embargo, no se deberían de interpretar de ningún modo como limitantes del alcance amplio de la invención. Más abajo se proporciona el Ejemplo de Referencia para describir cómo obtener un intermedio usado para obtener el compuesto de fórmula I.

En los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), dados más abajo, los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: br = amplio, dd = doble doblete, s = singlete; m = multiplete.

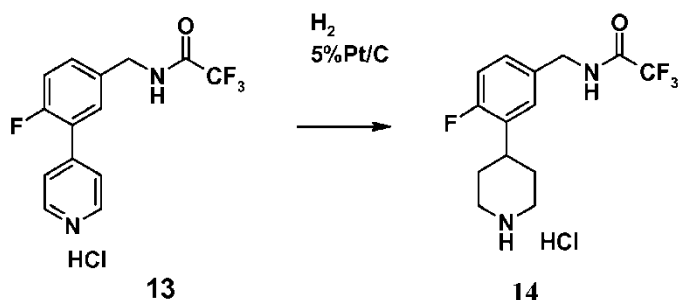
EJEMPLO 1 DE REFERENCIA

Etapla A: Preparación de hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piridin-4-il-bencil)-acetamida (13)



Un matraz se carga con NaHCO_3 (126 g, 1,5 moles), hidrocloreto de 3-bromo-4-fluorobencilamina (11, 120 g, 0,5 moles) y ácido piridin-4-borónico (13, 67,6 g, 0,55 mmoles) e *i*PrOH (750 ml) y agua (375 ml) a rt. La suspensión se desgasifica con N_2 durante 1 h a 10°C . A la mezcla se añade complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano ($\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 16,4 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C , mientras alguna parte se separa por destilación hasta que la temperatura interna alcanza 80°C , y se agita durante 10 h. Después de que la reacción está terminada (análisis mediante HPLC), la mezcla se enfría hasta rt, y se añade HCl 2 N acuoso (750 ml), y se agita durante 0,5 h. La disolución se lava con DCM (750 ml y 500 ml). A la fase acuosa se carga NaOH acuoso al 50% (100 ml) para ajustar el pH a >13 . Después de añadir *n*-BuOAc (2 l), se añade carbono activado (50 g) a la capa orgánica. Esta mezcla se filtra a través de una almohadilla de celite (50 g). Se lleva a cabo la destilación azeotrópica. Después de añadir *n*-BuOAc adicional (1 l), la reacción se enfría hasta 5°C . Se añade lentamente TFAA (157 g, 0,6 moles) a la disolución a 5°C . Después de que la reacción está terminada (análisis mediante HPLC), la mezcla de reacción se lava con Na_2CO_3 acuoso al 10% (1 l). Se introduce una disolución de HCl 5-6 N en *i*PrOH (120 ml) en la capa orgánica bruta a 10°C . Después se añade *n*-BuOAc adicional (1 l), y la suspensión se deja toda la noche a rt. El sólido resultante se filtra a 10°C , y se seca en un horno a 50°C para dar 124 g (75%) de compuesto 15 como un sólido blanco: pf = 220°C . Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 50,24; H, 3,31; N, 8,37. Encontrado: C, 50,16; H, 3,08; N, 8,38. MS (ESI) m/z 299 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 8,70 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,56-7,20 (m, 3H), 4,51 (s, 2H).

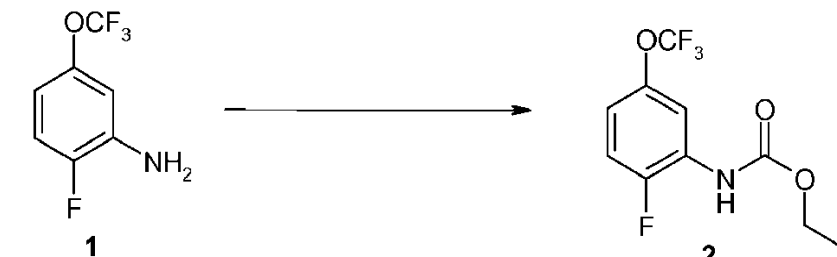
Etapla B: Preparación de hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (14)



Un matraz Parr se carga con compuesto 13 (123 g, 0,37 moles) y MeOH (740 ml) a rt, y después se añade Pt al 5%/C (36,9 g, 30 %p/p). El matraz de reacción se coloca en un sistema de hidrogenación Parr y se carga con H_2 a 50-60 psi. La mezcla se agita durante >48 h mientras se carga H_2 hasta que la presión alcanzó un estado estable (se vuelve a llenar H_2 hasta 50-60 psi cada 2-3 horas durante el día, hasta que se observan 10-20 psi sin ningún llenado adicional después de toda la noche). Cuando el análisis mediante HPLC muestra la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite. El filtrado se destila a 40 - 50°C mientras se añade *n*-BuOAc (1,25 l). Después de terminar la destilación de MeOH, se añade *n*-BuOAc adicional (1 l). La suspensión resultante se deja enfriar hasta rt toda la noche. La suspensión se enfría hasta 10°C , se filtra, y se seca en un horno a 50°C para dar 112 g (89%) de compuesto 14 como un sólido blanco: pf = 134°C . Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 50,24; H, 3,31; N, 8,37. Encontrado: C, 50,16; H, 3,08; N, 8,38. MS (ESI) m/z 305,4 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,16-6,98 (m, 3 H), 4,34 (s, 2H), 3,42 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,14-2,99 (m, 3H), 1,98-1,81 (m, 4H).

EJEMPLO 2 DE REFERENCIA

Etapla A: Preparación de éster etílico del ácido (2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (2)

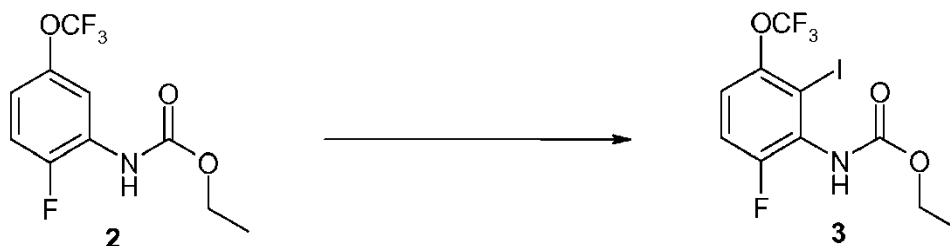


comercialmente disponible

A una disolución de 1 (50,72 g, 0,26 moles) y piridina (27,3 ml, 0,34 moles) en THF (500 ml) a 0°C se añade cloroformiato de etilo (32,2 ml, 0,39 moles) gota a gota durante un período de 30 min. Después de 1 h, tanto LC/MS como TLC indican que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con HCl 1 M, H_2O , y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (95/5 hasta 70/30) como eluyente para dar 69,23 g (99%) del producto 2 como un líquido incoloro transparente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,11 (s a,

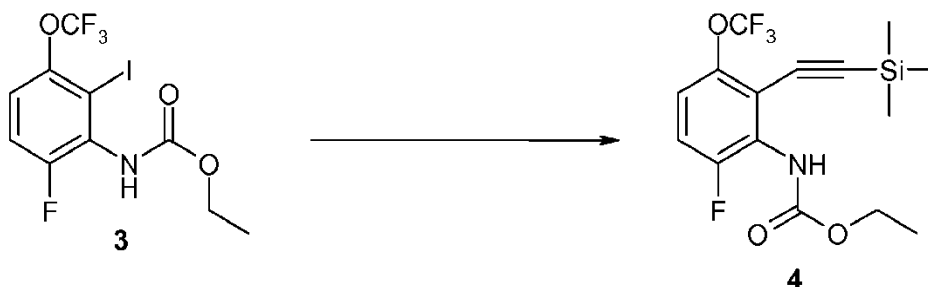
1H), 7,07 (dd, $J = 9,1, 9,3$ Hz, 1H), 7,00-6,80 (m, 2H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,84 (s, 3F), -134,01 (s a, 1F); MS 309 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+1$, 100%), 268 ($\text{M}+1$).

Etapla B: Preparación de éster etílico del ácido (6-fluoro-2-iodo-3-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (3)



- 5 A una disolución de 2 (31,34 g, 117,2 mmoles) en THF (180 ml) a -78°C se añade *sec*-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 200 ml, 280 mmoles) gota a gota durante un período de 1 h. Después de 20 min., se añade gota a gota una disolución de I_2 (44,6 g, 175,8 mmoles) en THF (150 ml) durante un período de 30 min. Esta mezcla se agita entonces a -78°C durante 30 min. Se añade NH_4Cl saturado, y el baño de enfriamiento se retira. La mezcla de reacción se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con Na_2SO_3 al 10%, con H_2O , y con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se suspende en DCM (50 ml), y se añade heptano (300 ml). El polvo blanco 3 (18,1 g, 39%) de la suspensión resultante se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. El filtrado se concentra a vacío, y el residuo se suspende en heptano (200 ml). Otro lote de 3 (3,8 g, 8%) se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. Se puede obtener producto adicional purificando el filtrado vía cromatografía en gel de sílice. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,30-17,10 (m, 2H), 6,16 (s a, 1H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -56,90 (s, 3F), -114,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1F); MS 394 ($\text{M}+1$, 100%), 374, 364, 321, 267.

Etapla C: Preparación de éster etílico del ácido (6-fluoro-3-trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (4)



- 20 Una mezcla de 3 (18,1 g, 45,9 mmoles), Et_3N (12,8 ml, 91,9 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ (1,6 g, 5% en moles), CuI (0,7 g, 8% en moles), y TMS-acetileno (19,6 ml, 137,8 mmoles) en THF desgasificado (180 ml) se calienta a 60°C toda la noche. La mezcla se enfría hasta rt, y después se reparte entre H_2O y EtOAc. Esta mezcla se filtra a través de Celite para eliminar el material insoluble. Las dos capas del filtrado se separan, y la capa orgánica se lava con H_2O y con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc como eluyente para dar 15,6 g (93%) del producto 4 como un sólido beige. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,15-7,0 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,27 (s, 9H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,59 (s, 3F), -118,15 (s, 1F); MS 364 ($\text{M}+1$, 100%).

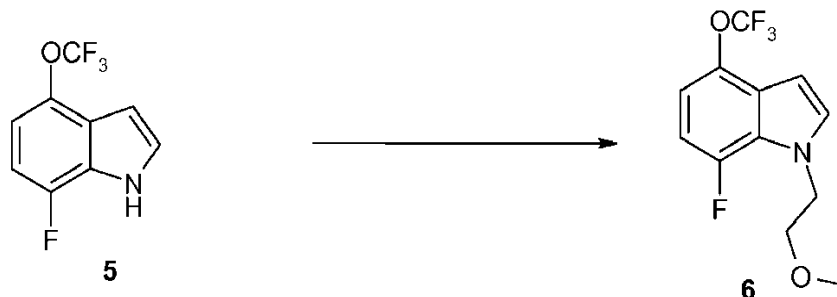
Etapla D: Preparación de 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol (5)



- 30 Una mezcla de 4 (28,9 g, 79,6 mmoles) y KOH (35,7 g, 636,7 mmoles) en *t*-BuOH desgasificado (300 ml) se calienta a 70°C toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla se enfría hasta rt, y después se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan, y la capa acuosa se extrae con Et_2O (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O y con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran a vacío. El

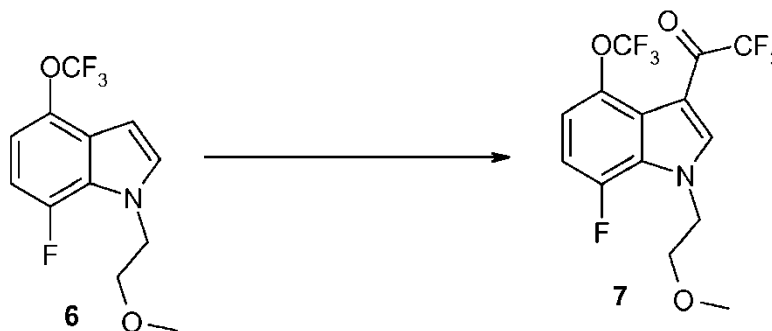
material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 60/40) como eluyente para dar 16 g (91 %) de 5 como un líquido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,47 (s a, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,63 (s, 3F), -136,10 (d, J = 8,5 Hz, 1F); MS 220 ($M+1$, 100%), 200.

Etapla E: Preparación de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol (6)



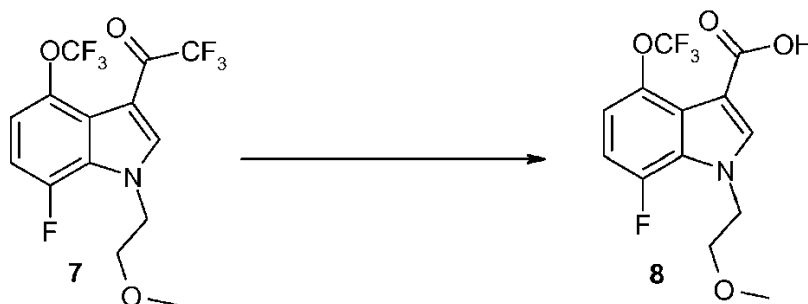
Una mezcla de 5 (16 g, 72,8 mmoles) y KOH en polvo (20,4 g, 364,2 mmoles) en DMSO (150 ml) se agita a rt durante 10 min. Se añade bromuro de 2-metoxietilo (10,3 ml, 109,2 mmoles). Esta mezcla se agita a rt toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan, y la capa acuosa se extrae con Et_2O (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O y con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 50/50) como eluyente para dar 19,3 g (95%) de 6 como un líquido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,56 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,54 (s, 3F), -137,00 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 278 ($M+1$, 100%).

Etapla F: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-etanona (7)



A una mezcla de 6 (19,3 g, 69,7 mmoles) en DMF (135 ml) se añade TFAA (26,2 ml, 188,2 mmoles). Esta mezcla se calienta a 40°C toda la noche. La TLC indica que la reacción está terminada. La mezcla se enfría hasta rt, y después se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con NaHCO_3 saturado (2X), con H_2O y con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (100/0 hasta 50/50) como eluyente para dar 23,4 g (89%) de 7 como un sólido ligeramente verde. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,20-6,95 (m, 2H), 4,54 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,74 (s, 3F), -71,10 (s, 3F), -134,95 (d, J = 11,5 Hz, 1F); MS 374 ($M+1$, 100%).

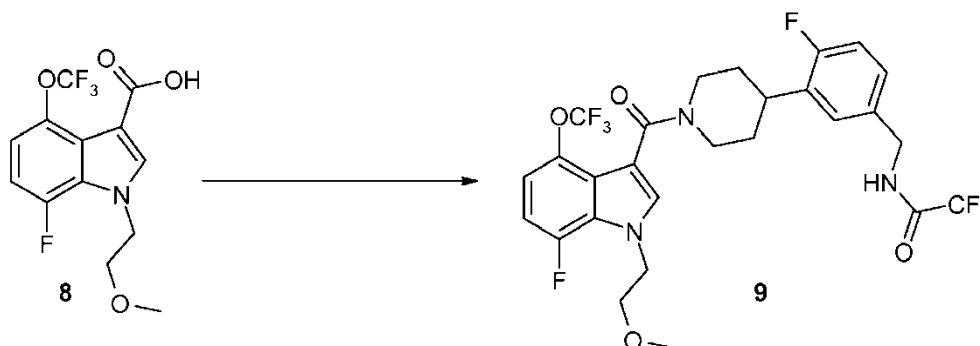
Etapla G: Preparación de ácido 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carboxílico (8)



Una mezcla de 7 (23,4 g, 62,6 mmoles) en MeOH (100 ml) y NaOH 5 M (100 ml) se calienta a 80°C toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se enfría hasta rt, y después se concentra a vacío para eliminar la mayoría del MeOH. El residuo se disuelve en H_2O , y después se lava con Et_2O una vez. La

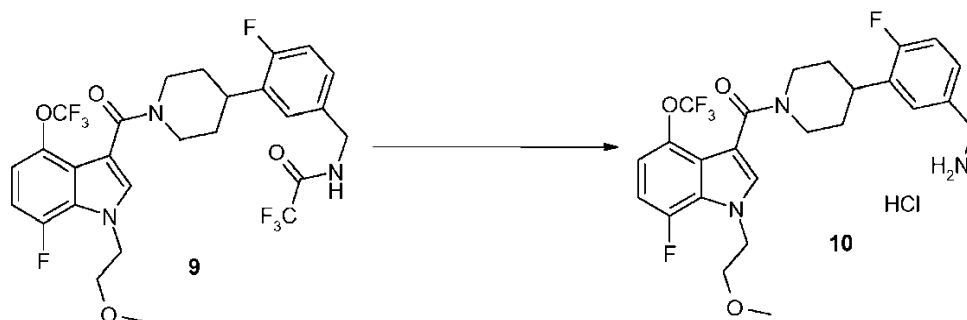
capa acuosa se acidifica lentamente hasta pH ~2 con HCl conc. La suspensión acidificada se extrae con Et₂O, y el extracto orgánico se lava con H₂O y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se suspende en DCM/heptano (10/90). El polvo blanco 8 (19,4 g, 96%) en la suspensión se recoge mediante filtración por succión y se seca al aire. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,74 (s, 3F), -135,65 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 363 (M+CH₃CN+1), 322 (M+1, 100%).

Etapa H: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-[1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-bencil)-acetamida (9)



Una mezcla de 8 (19,1 g, 59,6 mmoles), Et₃N (24,8 ml, 177,9 mmoles), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-N-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (11, 26,4 g, 77,5 mmoles) (14), y EDCI (17,1 g, 89,3 mmoles) en CH₂Cl₂ se agita a rt toda la noche. Tanto TLC como LC/MS indican que la reacción está terminada. La mezcla se reparte entre H₂O y CH₂Cl₂. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El material bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (40/60 hasta 0/100) como eluyente para dar 9 (36 g, 99%) como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,37 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,85 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,60-4,35 (m, 4H), 3,90 (s a, 1 H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-2,70 (m, 3H), 2,05-1,50 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ - 57,54 (s, 3F), -75,39 (s, 3F), -119,31 (s, 1F), -134,96 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 608 (M+1, 100%).

Etapa I: Preparación de sal de hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (10)



A una mezcla de 9 (36 g, 59,3 mmoles) en MeOH (400 ml) se añade K₂CO₃ acuoso (65,5 g, 474 mmoles, disuelto en 120 ml de H₂O). Esta mezcla se agita a rt toda la noche. La LC/MS indica que la reacción está terminada. La mezcla de reacción se concentra a vacío para eliminar la mayoría del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan, y la capa orgánica se lava con H₂O y con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío para producir 27,5 g (90%) de 10 como una goma pegajosa incolora transparente.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,05-6,85 (m, 3H), 4,92 (s a, 1H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,86 (s a, 3 H), 3,74 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30-2,75 (m, 3H), 2,24 (s a, 2H), 2,05-1,55 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,52 (s, 3F), -121,64 (s, 1F), -136,03 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 512 (M+1, 100%).

A una disolución del material anterior (2,856 g, 5,59 mmoles) en Et₂O (30 ml) se añade HCl 2 N/Et₂O (3 ml, 6 mmoles) gota a gota. Se forma un precipitado sólido, y la disolución etérea se separa por decantación. El sólido se lava con Et₂O adicional y después se separa por decantación. El sólido amarillo pálido restante se disuelve en MeOH caliente (10 ml) y después se añade Et₂O (50 ml) hasta que la disolución está ligeramente turbia. Después de aprox. 2 h aparece un precipitado sólido. Se añade Et₂O adicional (5-10 ml), y después la suspensión se coloca en el refrigerador toda la noche. Se recoge un producto cristalino blanco (2,475 g, 4,52 mmoles) y se seca a alto vacío durante 4 h.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,32 (s a, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,36 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,49 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,1Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,99 (s a, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -56,79 (s, 3F), -119,34 (s, 1F), -134,53 (d, J = 9,6 Hz, 1F); MS 512 (M+1, 100%). CHN: Teórico: C 53,06%, H 5,16%, N 7,42% (calculado como 1,0 H₂O). Encontrado: C 53,03%, H 4,82%, N 7,22, Cl 6,64%.

EJEMPLO 3 DE REFERENCIA

Sal de benzoato del compuesto de Fórmula I

Un reactor encamisado de vidrio de 20 l que ya contiene una disolución toluénica que se supone que contiene [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (1320 g, 2,58 moles) se agita y se calienta hasta 61°C. Se añade ácido benzoico (316 g, 2,58 moles) y, después de que se ha disuelto todo el ácido benzoico, se añade ciclohexano (6,04 l). La reacción se calienta hasta 77°C, momento en el que se siembra con benzoato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (0,100 g) de un lote precedente. La cristalización progresa a 77°C y, después de 15 min., la reacción se enfría a una rampa de -10°C/h. Cuando la reacción alcanza 61°C, tanto la agitación como el enfriamiento se detienen, y la reacción se deja enfriar hasta rt. Después de reposar toda la noche, la agitación se reanuda, y el producto se recoge mediante filtración. La torta del filtro se lava con una mezcla de disolventes preparada a partir de tolueno (3 l) y ciclohexano (1,5 l). Tras secar parcialmente mediante succión, el producto se transfiere a un horno de secado en el que se seca a 40°C, produciendo benzoato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona como un sólido incoloro: 1408,8 g (86%), pf = 156-159 °C.

EJEMPLO 4 DE REFERENCIA

Sal de besilato del compuesto de Fórmula I

Bencenosulfonato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona.

Una disolución de ácido bencenosulfónico monohidratado (698 mg, 3,84 mmoles) en acetonitrilo (12 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (2,0 g, 3,91 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La sal de bencenosulfonato comenzó a cristalizar en la mezcla como la última de la base libre disuelta. Después de 2 h, el producto se recogió mediante filtración y se lavó con acetonitrilo. La torta del filtro se dejó secar toda la noche. Los sólidos se rompieron y se secaron en un horno de vacío a 43-44°C a 6,8-7,3" de Hg con purga de nitrógeno durante 7,5 h para dar bencenosulfonato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona como un sólido incoloro: 2,27 g 1 (86,7%), pf = 215-218 °C. Anal. Calculado para C₂₅H₂₆F₅N₃O₃·C₆H₆O₃S: C, 55,60; H, 4,82; N, 6,27. Encontrado: C, 55,65; H, 4,65; N, 6,27. Karl Fischer: <0,10. Características espectrales infrarrojas (cm⁻¹): 1587, 1545, 1445, 1210, 1167, 1125, 1036, 1018.

EJEMPLO 5 DE REFERENCIA

Sal de sesquifumarato del compuesto de Fórmula I

Sesquifumarato de [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona monohidratado.

Un matraz de fondo redondo se cargó con [4-(5-aminometil-2-fluorofenil)-piperidin-1-il][7-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]metanona (10,4 g, 20,4 mmoles) y ácido fumárico (4,74 g, 40,7 mmoles). Se añadió isopropanol (IPA, 62 ml), y la mezcla resultante se calentó en un baño de vapor. La mayoría del material se disolvió antes de que se produjera la cristalización de la sal. Mientras se calentaba en un baño de vapor, se añadió IPA adicional en porciones de 30 ml. La disolución completa se consiguió tras añadir un total de 152 ml de IPA. La disolución resultante se filtró, y el filtrado se dejó enfriar hasta rt. El filtrado se enfrió adicionalmente en un baño de hielo durante 1,5 h, antes de recoger el producto mediante filtración. El producto recogido se lavó con IPA frío (50 ml), se secó parcialmente mediante succión y se transfirió hasta un horno de secado en el que se secó a 45°C. Tras secar toda la noche, el producto deseado se aisló como un sólido incoloro: 11,8 g (84%). IR (cm⁻¹): 3122-2700, 2920, 2824, 1698, 1584, 1512, 1443, 1397-1368, 1293-1217, 822, 794, 639. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,07 (a, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (dd, J=2,4, 7,1, 1H), 7,36 (ddd, J=2,4, 4,9, 8,4, 1H), 7,19 (d, J=8,4, 10,7, 1H), 7,10 (d, J=8,7, 11,7, 1H), 7,05 (ddd, J=1,4, 3,3, 8,7, 1H), 6,50 (s, 3H), 4,69 (a, 1H), 4,48 (t, J=5,3, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (t, J=5,4, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (dddd, J= 3,5, 3,5, 12,1, 12,1, 1H), 2,91 (a, 2H), 1,75 (a, 2H), 1,63 (a, 2H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₃·1,5C₄H₄O₄: C, 54,31; H, 4,70; N, 6,13. Encontrado: C, 54,30; H, 4,62; N, 6,04. MS (ESI) m/z 512,2 (M+H).

EJEMPLO 6 DE REFERENCIA

Sal de tosilato del compuesto de Fórmula I

Sal del ácido p-toluenosulfónico de la [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona

A una mezcla de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (488 mg, 0,95 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se añade una disolución de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (181 mg, 0,95 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Esta mezcla se guarda en un congelador toda la noche. El cristal beige resultante se recoge mediante filtración por succión, se lava con tolueno, y se seca a *vacío* a 50°C toda la noche. El rendimiento es 453 mg (69%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,08 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,80-6,95 (m, 9H), 5,00-4,30 (m, 3H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,25-2,80 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,45 (m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆) δ -55,61 (s, 3F), -118,98 (s, 1F), -134,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1F); LC 2,627 min; MS 512 (M+1, 100%). Pf 219 °C. Características espectrales infrarrojas (cm⁻¹): 1583, 1548, 1511, 1501, 1250, 1200, 1169, 1123, 1115.

EJEMPLO 7 DE REFERENCIA

Sal del ácido sulfúrico del compuesto de Fórmula I

Se pesó [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (423 mg, 0,827 mmoles) en un vial de vidrio de 20 ml. A este sólido se añadió una disolución de ácido sulfúrico (reactivo 1,0 N, 1,5 equivalentes, 1,30 mmoles, 2,60 ml) y 1,7 ml de agua. Después de 2 horas agitando a temperatura ambiente, precipitó un producto cristalino. Tras filtrar y concentrar, se encontró que el sólido era amorfo. Cuando se trató con unas pocas gotas de agua, el sólido amorfo volvió a una forma cristalina. Pf 62 °C. Características espectrales infrarrojas (cm⁻¹): 1574, 1545, 1511, 1483, 1362, 1267, 1219, 1212, 1162, 1096, 1051.

EJEMPLO 8 DE REFERENCIA

Sal del ácido cítrico del compuesto de Fórmula I

Se pesó [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (265 mg, 0,52 mmoles) en un vial de vidrio de 20 ml. A esto se añadió una disolución de ácido cítrico en acetonitrilo/agua 2:1 (v/v) (3,30 ml de ácido cítrico 0,158 mmoles/ml). Todo el sólido se disolvió rápidamente dando una disolución transparente que se dejó reposar 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se evapora en una corriente de nitrógeno gaseoso, y después se seca a *vacío* a temperatura ambiente. El sólido se recrystalizó en acetonitrilo caliente con una cantidad mínima de agua de agua añadida para dar una disolución transparente. Al enfriar, la disolución depositó el producto como partículas fibrosas muy largas que se transformaron en una placa después de reposar a temperatura ambiente. Pf 112 °C. Características espectrales infrarrojas (cm⁻¹): 1721, 1590, 1553, 1369, 1245, 1174, 1155, 1119.

EJEMPLO 9 DE REFERENCIA

Sal del ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula I

Se pesó [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (0,250 g, 0,489 mmoles) en un vial de vidrio de 20 ml. Se añadió ácido metanosulfónico en agua (0,98 ml de una disolución de 0,50 mmoles/ml), y la mezcla se calentó con agitación hasta ~ 60 °C. No se disolvió todo el sólido, y se añadieron 25 ul adicionales de disolución de ácido metanosulfónico para dar una disolución transparente. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la disolución se evaporó a *vacío* en un evaporador giratorio para dar un aceite muy viscoso. El aceite se recrystalizó formando placas cuadradas en acetonitrilo. Características espectrales infrarrojas (cm⁻¹): 1596, 1540, 1214, 1159, 1112, 1040, 1020.

EJEMPLO 10 DE REFERENCIA

Sal del ácido tartárico del compuesto de Fórmula I

Se pesó [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (0,250 g, 0,554 mmoles) en un vial de vidrio de 20 ml. Se preparó una disolución de ácido L-(+)-tartárico a 2,66 mmoles/ml en acetonitrilo/agua 5:1 (v/v), y se añadieron 0,2084 ml de esta disolución al sólido pesado, con agitación y calentamiento hasta ~ 60°C, dando una disolución transparente. La disolución se evaporó entonces a *vacío* en un evaporador giratorio dejando un sólido vítreo que se recrystalizó en acetato de isopropilo caliente al que se añadió una cantidad mínima de isopropanol para dar una disolución transparente. Al enfriar, el producto cristalino se aisló mediante filtración y se secó a *vacío* a temperatura ambiente.

EJEMPLO 11 DE REFERENCIA

Sal de fosfato del compuesto de Fórmula I

Se añadió [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona (133,9 mg, 0,262 mmoles) y disolución de ácido fosfórico (1 mmol/ml en isopropanol, 1,1 equivalentes). La mezcla se disolvió en 500 µl de isopropanol a temperatura ambiente con agitación usando un agitador magnético. El

material se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente, sin que se aislara material cristalino. El material se redisolvió en 500 µl de acetona, 500 µl de acetato de etilo, y 1 ml de heptano. El material se separó como un aceite. La mezcla se evaporó hasta sequedad en una corriente de nitrógeno. Una vez seca, se añadieron acetato de etilo (500 µl) y tolueno (500 µl), momento en el que el material se separó como un aceite. La mezcla se dejó evaporar hasta sequedad toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron metil isobutil cetona (1 ml) y tolueno (500 µl) para disolver el material. La mezcla se dejó evaporar a temperatura ambiente toda la noche. Aparecieron cristales y se cosecharon mediante filtración a vacío a temperatura ambiente. El material se secó en un horno de vacío (-300 mbares) toda la noche a temperatura ambiente.

EJEMPLO 12 DE REFERENCIA

Sal de glutamato del compuesto de Fórmula I

Se añadieron [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona (138,8 mg, 0,271 mmoles) y disolución de ácido glutámico (162,4 mg/20 ml en agua, 1,1 equivalentes). Se añadió metanol (2 ml) para disolver el material. La mezcla se dejó evaporar toda la noche a temperatura ambiente, momento en el que precipitó un material amorfo blanco. Al material se añadió isopropanol (600 µl). Aparecieron cristales y se cosecharon mediante filtración a vacío a temperatura ambiente. El material se secó en un horno de vacío (-300 mbares) toda la noche a temperatura ambiente.

EJEMPLO 13 DE REFERENCIA

Forma A cristalina del benzoato del compuesto de Fórmula I

Preparación de la muestra: El material se preparó como en el ejemplo 3 de referencia anterior.

Se preparó una suspensión de la sal de benzoato como equivalente de base libre 50 mg/ml en agua nanopura, que fue 63,6 mg de sal en 1 ml de agua. La muestra se agitó a 500 rpm toda la noche y se dejó reposar durante 4 horas antes de centrifugarla (total 29 horas como suspensión). Se centrifugó a 13000 rpm durante 8 minutos, y el sólido recogido se analizó mediante XRPD (difracción en polvo de rayos X) como muestra húmeda y se evaluó mediante microscopio. El sólido húmedo se secó entonces al aire a temperatura ambiente toda la noche para analizarlo como la muestra seca mediante XRPD y análisis térmico. La sustancia farmacéutica como tal se compara como el material inicial. La XRPD de la sustancia farmacéutica de la base libre también se usó como la comparación. El benzoato pareció ser un hidrato variable, presentando la XRPD los mismos picos para cantidades diferentes de agua.

Parámetro instrumental

Método de XRPD

Siemens Modelo D5000 con anticátodo de Cu

Programa: 1,0 s dqi

Intervalo: 2° a 40°. Escala 2-θ

Tamaño de la etapa: 0,02°

Atmósfera: Condiciones ambientales de temperatura y humedad.

Se usaron soportes de muestras de carga superior estándar y cavidad volumétrica pequeña.

DSC-TGA:

TA Instruments Modelo Q-600 DSC-TGA simultáneos

Gas de purga: Helio a 100 ml/min.

Programa de temperatura: Velocidad de calentamiento lineal de 10°C/min.

Prep. de la muestra: Se transfirieron aproximadamente 3-5 mg del polvo a una bandeja de aluminio abierta y se cargaron en el TGA. Como referencia, se usó una bandeja de aluminio vacía.

Resultado:

Los análisis de XRPD y térmico se llevaron a cabo en muestras húmedas y secas. La XRPD de la muestra húmeda mostró cierto desplazamiento y elevación del valor de referencia. Sin embargo, con el secado (toda la noche), la XRPD mostró una resolución mejorada de los picos comparable al material inicial. El análisis térmico de la muestra seca mostró el mismo perfil de TGA que el inicial. En base al análisis de XRPD y térmico, no se observó base libre o conversiones a forma hidratada. La XRPD de la base libre se proporciona en

La Figura 1 muestra los resultados de XRPD para la forma cristalina A del benzoato del compuesto de fórmula I. Esta figura presenta la intensidad relativa (%) frente al ángulo (2 theta) para la muestra. Los picos se muestran en los siguientes ángulos: 7,75, 10,13, 17,03, 17,16, 17,99, 18,39, 20,51, 21,33, 21,88, 23,19, 23,43, y 27,59.

5 La Figura 2 muestra los resultados de DSC para la forma cristalina A del benzoato del compuesto de fórmula I. Esta figura muestra el comienzo de la fusión a 160,29°C y la fusión de la forma a 162°C.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las propiedades del compuesto de la presente invención se demuestran por: 1) su Potencia Inhibidora de β -Tryptasa (valores IC_{50} y K_i).

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO IN VITRO

10 Puesto que 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.

15 La actividad de inhibición de la triptasa se confirma usando triptasa aislada de pulmón humano o β 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: Quadratech) como sustrato (esencialmente como se describe por McEuen et. al. Biochem Pharm, 1996, 52, páginas 331-340). Los ensayos se realizan a temperatura ambiente usando sustrato 0,5 mM ($2 \times K_m$) en 50 mM de Tris (pH 8,2), 100 mM de NaCl, 0,05% de Tween 20, 50 μ g/ml de heparina, y la microplaca se lee en un lector de microplacas (lector de placas Beckman Biomek) a una longitud de onda de 405 nm.

Protocolo (Determinación de IC_{50} y K_i)

25 El protocolo es esencialmente igual que el anterior con la excepción de que el compuesto se añade por duplicado a las siguientes concentraciones finales: 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 μ M (todas la diluciones se realizan manualmente). Para cada ensayo, ya sea la determinación de un solo punto o del valor de IC_{50} , se usa un compuesto patrón para obtener IC_{50} para comparación. A partir del valor de IC_{50} , la K_i puede calcularse usando la siguiente fórmula: $K_i = IC_{50}/(1 + [Sustrato]/K_m)$.

La potencia inhibidora de β -triptasa para el compuesto de fórmula I es el valor de K_i de 26 ± 5 nM.

Protocolo para el ensayo de hiperactividad de las vías respiratorias inducida por antígeno

30 Sensibilización y exposición al antígeno: Cobayas Hartley machos (225-250 g) se sensibilizaron con ovoalbúmina (0,5 ml de disolución al 1%, i.p. y s.c.) en el día 1 (25/8/08). En el día 4 (28/8/08), los animales recibieron una inyección de recuerdo (i.p.) de 0,5 ml de ovoalbúmina al 1%. En el día 21 (16/09/08), a los animales se les dosificó oralmente (2 ml/kg) vehículo (0,5% de metilcelulosa/0,2% de Tween 80) o compuesto o compuestos, 24 horas antes de la exposición al antígeno. Treinta minutos antes de la exposición al antígeno, los animales también se inyectaron con mepiramina (10 mg/kg, i.p.) para evitar el colapso anafiláctico. Los animales se expusieron entonces durante 20 min. a un aerosol de ovoalbúmina al 1% usando un nebulizador DeVilbiss Ultraneb. Los animales del control negativo no se expusieron. Disolución sensibilizante: se añadió un gramo (1 g) de albúmina de clara de huevo de pollo (Sigma A55031G; n° de lote 087K7004) a 100 ml de disolución salina, y se dejó alcanzar una disolución.

40 Medida de la resistencia de las vías respiratorias: Dieciocho a veinticuatro horas después de la exposición, los animales se anestesiaron (dosis de 0,5 ml (i.m.) de cóctel que contiene ketamina (62 mg/kg), xilazina (30 mg/kg) y promace (1,5 mg/kg)), se prepararon quirúrgicamente y después se colocaron en un pletismógrafo de cuerpo completo. Los animales se conectaron a ventiladores Ugo-Basile que suministran un volumen corriente de 1 ml/100 g a un caudal de 50 respiraciones/minuto vía una cánula traqueal. La vena yugular también se canuló para la exposición a histamina. Se colocó una cánula esofágica llena de agua de manera que se pudo registrar la presión transpulmonar. La presión transpulmonar se midió como la diferencia entre las cánulas traqueal y esofágica usando un transductor de presión diferencial. El volumen, caudal de aire, y las señales de presión transpulmonar se monitorizan usando un sistema de análisis pulmonar (software Buxco XA), y se usaron para calcular la resistencia pulmonar (cmH₂O/ml/s) y la elasticidad dinámica (ml/s/cmH₂O). La resistencia de las vías respiratorias y la elasticidad dinámica se computan en base a una respiración por respiración. La histamina se administra intravenosamente, y se evalúa la reactividad a concentraciones crecientes (1-20 μ g/kg).

55 En las siguientes tablas se muestran los resultados con este ensayo para la sal de fumarato del compuesto de Fórmula I. Este ensayo está relacionado con la eficacia de los compuestos para tratar potencialmente asma. La sal de fumarato del compuesto de Fórmula I mostró una inhibición relacionada con la dosis de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por antígeno cuando se dosifica 24 horas antes de la exposición al alérgeno, como se indica mediante estas tablas.

Tabla 1: Inhibición de la hiperactividad de las vías respiratorias inducida por antígeno en cobayas: Resistencia de las vías respiratorias con sal de fumarato:

Dosis de compuesto (mg/kg)	Incremento en la resistencia de las vías respiratorias (Área Bajo la Curva)
Disolución salina	3490 +/- 506
OVA (sin tratamiento)	12586 +/- 1488
Sal de fumarato 0,01	9647 +/- 818
Sal de fumarato 0,03	8103 +/- 745
Sal de fumarato 0,1	6623 +/- 511

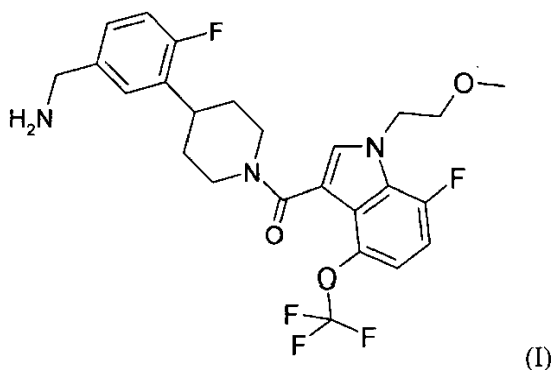
5 Tabla 2: Hiperactividad de las vías respiratorias inducida por antígeno en cobaya: Elasticidad dinámica del pulmón en cobaya con sal de fumarato:

Dosis de compuesto (mg/kg)	Elasticidad dinámica del pulmón (Área Bajo la Curva)
Disolución salina	- 799 +/- 46
OVA (sin tratamiento)	- 1386 +/- 22
Sal de fumarato 0,01	- 1218 +/- 47
Sal de fumarato 0,03	-1156 +/- 40
Sal de fumarato 0,1	- 1004 +/- 43

10 La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente memoria, serán manifiestas para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y de las figuras que se acompañan. Tales modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

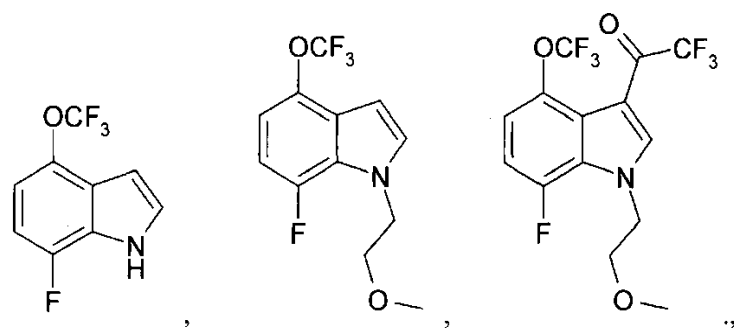
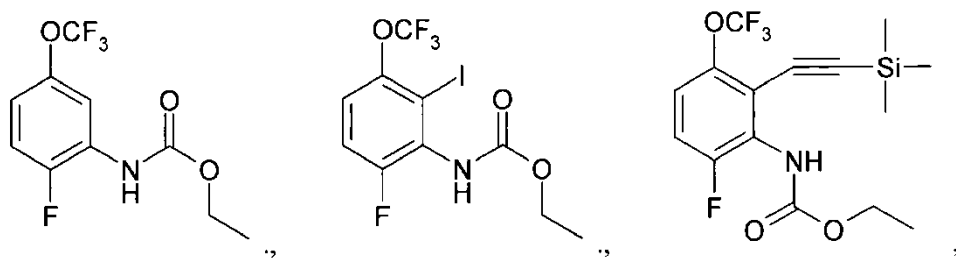
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

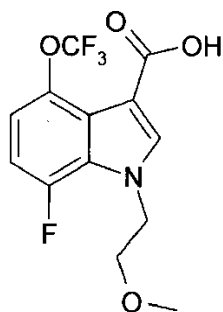


o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvate del mismo.

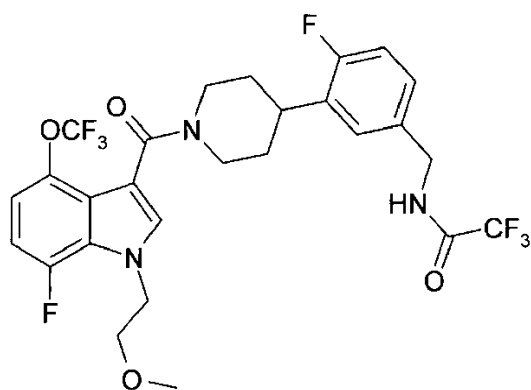
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 como una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de: hidrocloruro, fumarato, besilato, tosilato, sulfato, citrato, metanosulfonato, tartrato, fosfato, glutamato y benzoato.
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que la sal es benzoato.
4. Una forma cristalina del compuesto según la reivindicación 4, en el que la forma cristalina tiene picos de XRPD con un método que usa anticátodo de Cu en al menos dos de ángulos 2 theta: 7,75, 10,13, 17,03, 17,16, 18,39, 21,33, y 21,88.
- 10 5. Una forma cristalina del compuesto según la reivindicación 5, en la que la forma cristalina tiene picos de XRPD con un método que usa anticátodo de Cu en al menos tres de ángulos: 7,75, 10,13, 17,03, 17,16, 18,39, 21,33, y 21,88.
6. Una forma cristalina del compuesto según la reivindicación 5, en la que la forma cristalina tiene picos de XRPD con un método que usa anticátodo de Cu en al menos cuatro de ángulos: 7,75, 10,13, 17,03, 17,16, 18,39, 21,33, y 21,88.
- 15 7. Una forma cristalina del compuesto según la reivindicación 6, en la que la forma cristalina tiene picos de XRPD con un método que usa anticátodo de Cu en al menos cinco de ángulos: 7,75, 10,13, 17,03, 17,16, 18,39, 21,33, y 21,88.
- 20 8. Una forma cristalina del compuesto según la reivindicación 3, en la que la forma cristalina funde a 162 grados Celsius.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una patología que necesita de mejoría mediante la inhibición de triptasa, en el que la patología se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria, una enfermedad de destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis primaveral, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis de miocardio, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, afección dermatológica, afección relacionada con la ruptura de placas ateroscleróticas, enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlcera péptica, e infección por virus sincitial.
- 25 10. Un compuesto según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de una patología que necesita de mejoría mediante la inhibición de triptasa, en el que la patología es EPOC.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide anti-inflamatorio, un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de fosfodiesterasa-4, y un agente anti-inflamatorio.
- 35 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el inhibidor de fosfodiesterasa-4 se selecciona de roflumilast y ciflumolast.
- 40 14. Un compuesto que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



y



5 15. Un compuesto que tiene la fórmula:



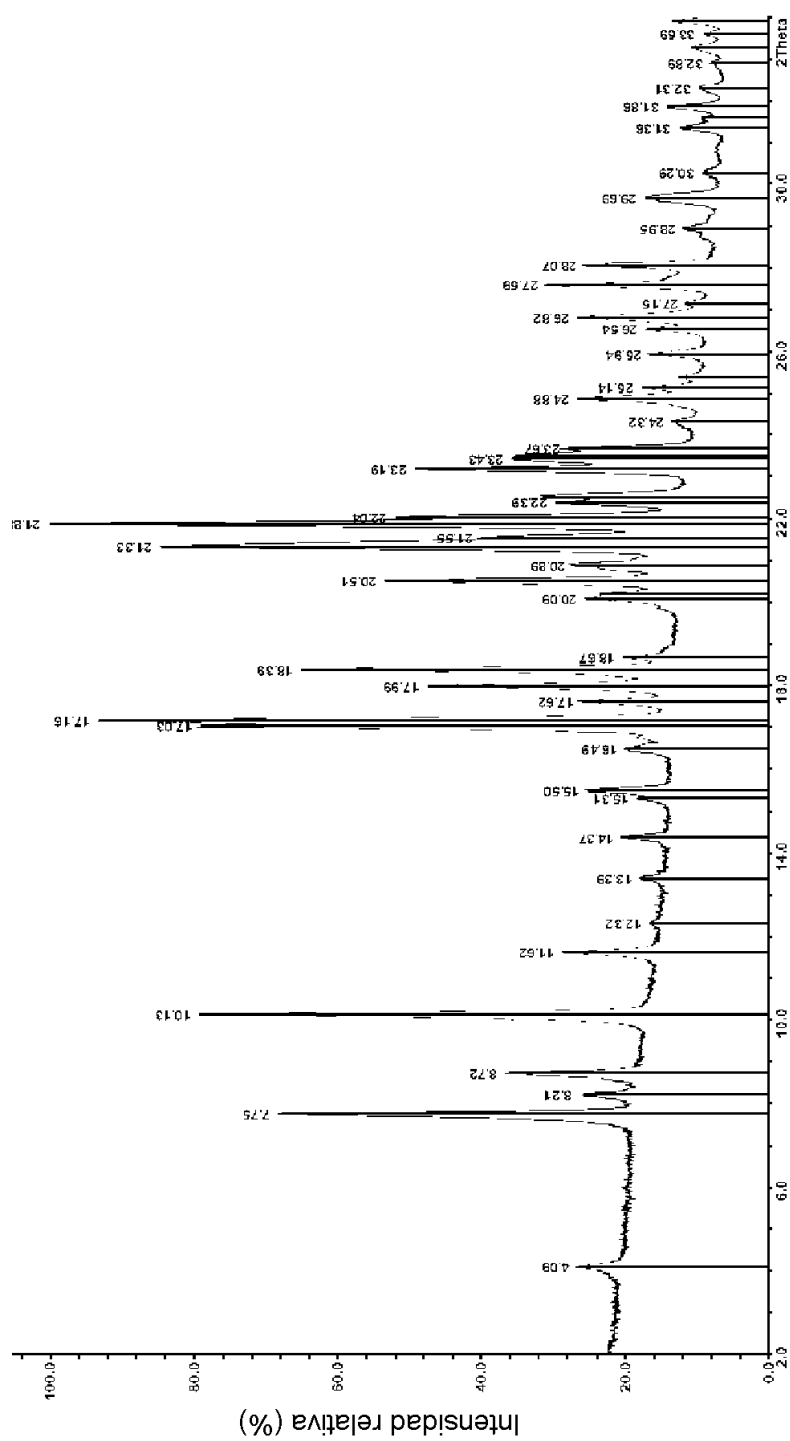


FIGURA 1

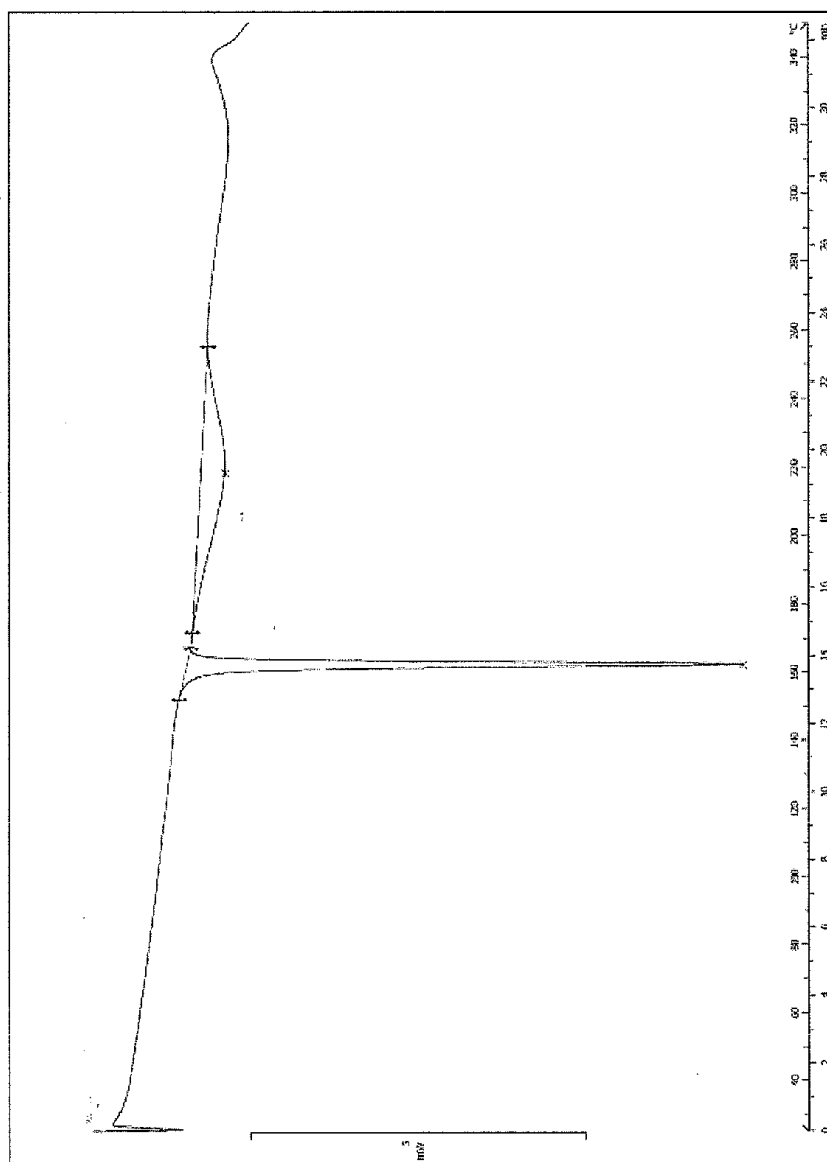


FIGURA 2