

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 077**

21 Número de solicitud: 201531749

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

02.12.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.06.2017

Fecha de la concesión:

07.03.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.03.2018

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (80.0%)

C/ Hospital del Rey

09001 Burgos (Burgos) ES y

UNIVERSITAT DE BARCELONA (20.0%)

72 Inventor/es:

QUESADA PATO, Roberto;

HERNANDO SANTA CRUZ, Elsa;

PÉREZ TOMÁS, Ricardo Enrique;

SOTO CERRATO, Vanessa y

ZEGARRA, Olga L.A.

54 Título: **Una nueva familia de compuestos, procedimiento de obtención de los mismos y sus usos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades**

57 Resumen:

Una nueva familia de compuestos, procedimiento de obtención de los mismos y sus usos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

La presente invención describe compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que lo contienen. Así mismo, describe un proceso de obtención de dichos compuestos de fórmula (I). Por último la presente invención trata del uso de dichos compuestos y de las composiciones farmacéuticas que los contienen, para preparar un medicamento. Especialmente medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular, y más en concreto a los destinados al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

ES 2 615 077 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN**Una nueva familia de compuestos, procedimiento de obtención de los mismos y sus usos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades**

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

El campo de la invención está relacionado con moléculas pequeñas capaces de facilitar el transporte de aniones a través de membranas lipídicas. Estas moléculas son capaces de suplir la función perdida en enfermedades relacionadas con deficiencias en el transporte de aniones a nivel celular. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades como la fibrosis quística.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

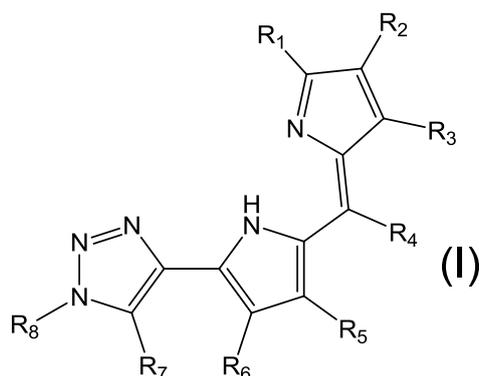
Los compuestos de la invención no han sido descritos en el estado de la técnica. Hay compuestos relacionados, como las prodigiosinas, unos pigmentos naturales aislados inicialmente de bacterias del género *Serratia*. Estos alcaloides de origen natural contienen la unidad 4-metoxi-2,2'-bipirrol y muestran actividades citotóxicas e inmunosupresoras (Fürstner, A. Chemistry and Biology of Roseophilin and the Prodigiosin Alkaloids: A Survey of the Last 2500 Years. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3582 – 3603). También se conocen en el estado de la técnica otros compuestos, como el obatoclax, miembro de la familia de las prodigininas con propiedades anticancerígenas, que actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos (Nguyen, M. et al. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1-mediated resistance to apoptosis. PNAS, 2007, 104, 19512–19517). Una característica general de estos compuestos es el hecho de que resultan citotóxicos incluso en concentraciones muy bajas. Por otra parte ha sido demostrado que algunos de estos compuestos facilitan el transporte de aniones en membranas lipídicas y esta acción ha sido relacionada con su citotoxicidad (Díaz de Greñu, B. et al. Synthetic Prodiginine Obatoclax (GX15-070) and Related Analogues: Anion Binding, Transmembrane Transport, and Cytotoxicity Properties. Chem. Eur. J., 2011, 17, 14074–14083). Existen numerosas enfermedades relacionadas con disfunciones de las proteínas de membrana encargadas de facilitar el transporte de iones a través de membranas biológicas o canales iónicos. Estas enfermedades son muy diversas y se agrupan en lo que se conoce como “channelopathies” (F. M. Ashcroft, F. M. From molecule to malady. Nature, 2006, 440, 440–447). El desarrollo de moléculas o compuestos capaces de suplir la actividad de estos canales iónicos, que se encuentra alterada en el caso de estas enfermedades, sería deseable terapéuticamente. La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética que da

35

lugar a una grave reducción de la función de una proteína denominada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (“cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”, CFTR) que regula la permeabilidad de aniones en las membranas epiteliales. Esta condición tiene como resultado un desequilibrio en el transporte de iones y una secreción apical de aniones reducida. Como consecuencia se produce una acumulación de moco anormalmente denso en el pulmón y esto produce infecciones microbianas recurrentes que dañan la función pulmonar y pueden conducir en última instancia a la muerte en los pacientes con fibrosis quística. Además estos pacientes con fibrosis quística padecen normalmente problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática. Actualmente no se conoce una cura para esta enfermedad. Además de tratamientos paliativos de los síntomas, en el mercado se encuentra aprobado un corrector para el tratamiento de la fibrosis quística denominado kalydeco (ivacaftor) y una combinación, denominada Orkambi (ivacaftor + lumacaftor), de un corrector más un potenciador. En ambos casos estos tratamientos se dirigen a pacientes con mutaciones específicas y no son de aplicación general para todos los enfermos de CF. El mecanismo de acción de estos compuestos involucra siempre una acción sobre la proteína CFTR de tal manera que se potencia la actividad de la proteína presente en la membrana (efecto potenciador) o bien se corrigen defectos que se producen en el tránsito de esta proteína hacia la membrana plasmática en la que se desarrolla su acción (efecto corrector). El desarrollo de fármacos capaces de suplir la función de transporte de la proteína CFTR sería un prometedor agente terapéutico para corregir la reducida conductancia apical de aniones de estas células afectadas por esta enfermedad. En el estado de la técnica no se ha descrito ningún tratamiento que utilice esta estrategia para conseguir una acción terapéutica. Además, a diferencia de los tratamientos actuales, estos compuestos serían capaces de actuar sobre el origen de la enfermedad, siendo potencialmente de aplicación para todos los pacientes de fibrosis quística independientemente de la mutación causante de la misma.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I)



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo,

5 R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo,

En donde R_9 , R_{10} y R_{11} son radicales seleccionados de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo.

10 En la presente invención, el término "alquilo" se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo y dodecilo.

En la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a ciclos de 3 a 6 miembros, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil.

15 En la presente invención, el término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos conteniendo enlaces dobles, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, 2-butenilo, 3-pentenilo y 4-octenilo.

En la presente invención, el término "alquino" se refiere a grupos conteniendo triples enlaces, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, 2-butinilo y 2-hexinilo.

20 En la presente invención, el término "arilo" se refiere a compuestos mono y policíclicos aromáticos, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo y antracilo.

En la presente invención, el término "arilalquilo" se refiere a a una cadena alifática en la que al menos uno de los hidrógenos se ha sustituido por un grupo arilo, tal como se ha definido más arriba, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, bencilo y propilfenilo.

25 En la presente invención, el término "heterociclo" se refiere a compuestos cíclicos de 4 a 6 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre, nitrógeno, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, pirrol, piridil, piridazil, triazolil, isoxazolidinil, furil, tiofenil y tiazolil.

En la presente invención, el término “hetarilo” es un heteroarilo aromático de cinco a seis miembros, monocíclico, o un heteroarilo aromático de siete a once miembros, bicíclico, que en cada caso contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, independientemente uno de otro, de entre el grupo consistente en N, S u O

5

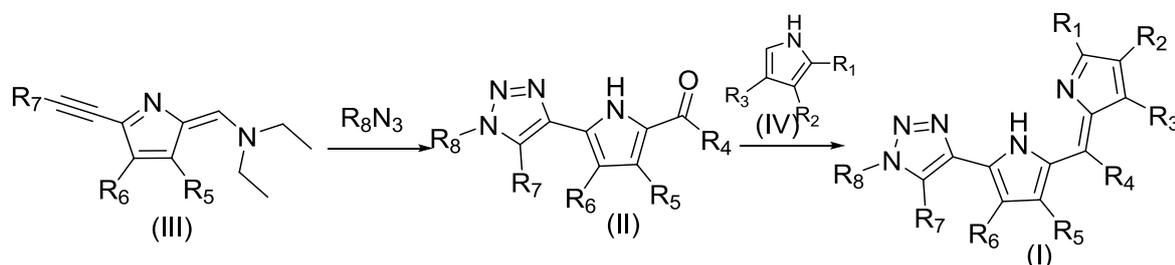
Una realización es el compuesto de la invención, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el grupo formado por:

Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), Cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), Cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id).

10

Otra realización de la invención es la ruta sintética preferida para la preparación de los compuestos de la invención y que se ilustra en el siguiente esquema:

15



El proceso se realiza en dos etapas a partir de un compuesto 5-alquini-2H-pirrol-2-ilideno de fórmula (III). La reacción de este tipo de compuestos de fórmula (III) con una azida orgánica R_8N_3 da lugar a la formación de un 5-(1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirrol-2-carbaldehído de fórmula (II). La condensación de este tipo de compuestos de fórmula (II) con un pirrol no sustituido en posición alfa de fórmula (IV), en presencia de cantidades catalíticas de un ácido orgánico o inorgánico conduce a la obtención de los compuestos de la invención de fórmula (I).

20

25

Por tanto, esta realización de la invención consiste en un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I), que comprende:

- (a) la reacción de cicloadición de una azida R_8N_3 y un compuesto 5-alquini-2H-pirrol-2-ilideno de fórmula (III) utilizando preferentemente un catalizador de cobre para generar un 5-(1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirrol-2-carbaldehído de fórmula (II).

(b) Este compuesto de fórmula (II) se condensa con un pirrol no sustituido en posición alfa de fórmula (IV) en presencia de una cantidad catalítica de ácido y de un disolvente orgánico.

(c) El disolvente orgánico se evapora y el compuesto de fórmula (I) deseado se obtiene mediante purificación en columna cromatográfica.

En la presente invención son catalizadores de cobre aceptables para la realización de la obtención del compuesto de la invención una mezcla de sulfato de cobre (II) y ascorbato sódico.

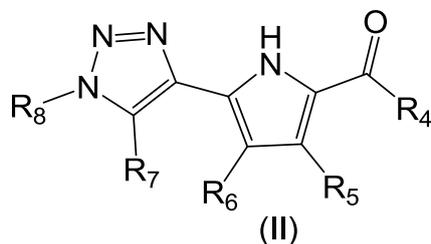
En la presente invención son ácidos aceptables para la realización de la obtención del compuesto de la invención ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

Como disolventes orgánicos se utiliza preferentemente metanol.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) y sus sales de adición y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de fibrosis quística y de otras enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Son sales de adición y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, preferidos en la presente invención las sales de hidrocloreuro o el mesilato.

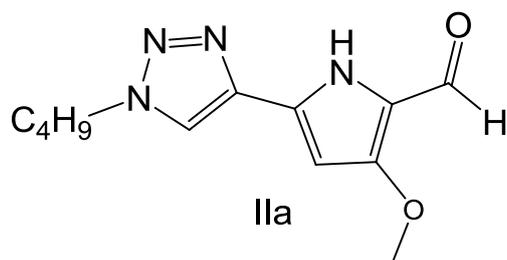
Una realización de la presente invención es el compuesto intermedio de la reacción de cicloadición (a) descrita en el proceso de obtención de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por ser un triazol-pirrol-carbaldehído de fórmula (II):



donde R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , NR₁₀R₁₁, COOR₉, CONR₁₀R₁₁, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , NR₁₀R₁₁, COOR₉, CONR₁₀R₁₁, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclo o heterilo.

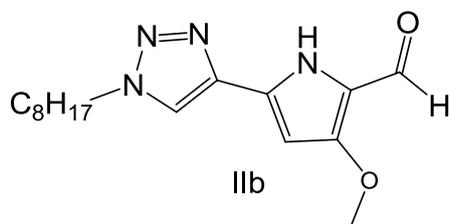
En donde R_9 , R_{10} y R_{11} son radicales seleccionados de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo.

- 5 Una realización de la presente invención es el compuesto intermedio de la reacción de cicloadición (a) descrita en el proceso de obtención de los compuestos de fórmula (I), representado por el 5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehído de fórmula (IIa):



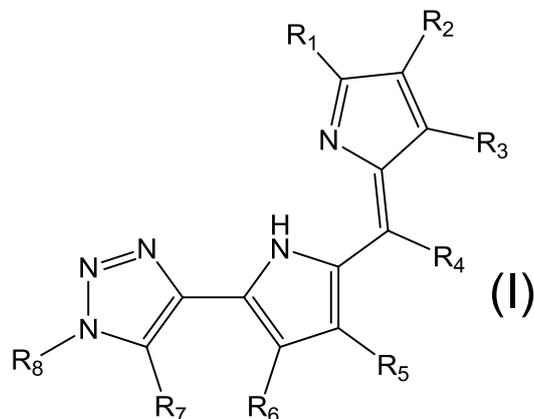
10

Otra realización de la presente invención es el compuesto intermedio de la reacción de cicloadición (a) descrita en el proceso de obtención de los compuestos de fórmula (I), representado por el 5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehído de fórmula (IIb):



15

Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo.

5 R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo.

En donde R_9 , R_{10} y R_{11} son radicales seleccionados de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id) junto con
15 excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende un compuesto de
20 fórmula (I) es administrada por una de las vías de administración seleccionadas de entre el grupo compuesto por: vía oral, intravenosa, muscular e intramuscular.

Otra realización particular de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo
25 formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id) y que es administrada por una de las vías de administración seleccionadas de entre el
30 grupo compuesto por vía oral, intravenosa, muscular e intramuscular.

Una realización de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento.

35

Otra realización de la invención es el uso de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento.

Otra realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) para uso como medicamento.

5

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para uso como medicamento.

10

Una realización de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: (cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-

15

(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id), para preparar un medicamento.

Otra realización de la invención es el uso de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: (cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-

20

metoxi-2H-pirrolio (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id), para preparar un medicamento.

25

Una realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), cloruro de

30

(Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id), para uso como medicamento.

35

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-

2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilén)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilén)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilén)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para uso como medicamento.

Una realización de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Son enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular en el contexto de esta invención la fibrosis quística, la enfermedad de Best, el síndrome de Bartter, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la mitonía congénita.

Otra realización de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Una realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular

Una realización de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilén)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilén)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilén)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilén)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Otra realización de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que contenga el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Una realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Otra realización de la presente invención es la composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.

Una realización de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

Otra realización de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

Una realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

5 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

Una realización de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de
10 (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

15

Una realización de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-
20 dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

25

Otra realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de
30 (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

35

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado

por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id), para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

Una realización de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular, que comprende administrar a un sujeto humano una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

Otra realización de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística, que comprende administrar a un sujeto humano una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

Una realización de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular, que comprende administrar a un sujeto humano una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id).

Otra realización de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente de entre el grupo formado por: cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id).

il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id).

5 Una realización de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística que comprenda administrar el compuesto de fórmula (I), en una concentración de 0,1µM a 50 µM, preferentemente en una concentración de 15 µM a 40 µM y más preferiblemente, cuando se trata de combinar una mayor eficacia terapéutica minimizando la toxicidad del fármaco administrado, cuando la concentración del compuesto de fórmula (I) a administrar se encuentra en el rango de 0,1 µM a 20 µM.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

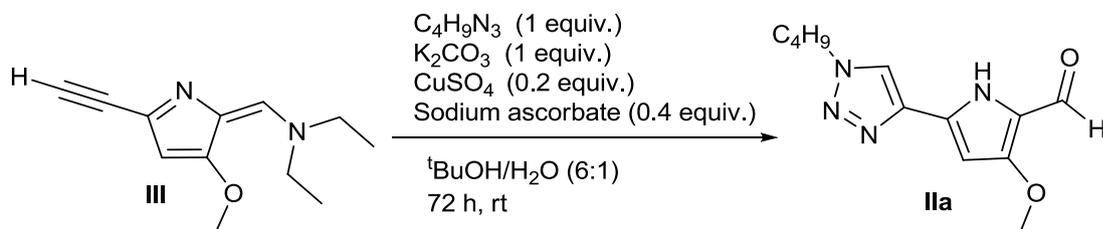
Figura 1. Ensayo en fluorescencia usado para medir la actividad de los compuestos. Ejemplo del ensayo usado para determinar la actividad de los compuestos. El panel muestra la respuesta de células incubadas durante 40 minutos con el compuesto Ic a diversas concentraciones y en triplicado. La aplicación de NaI induce una reducción de la fluorescencia, cuya velocidad depende de la concentración del compuesto: 2 μ M (gris claro), 8.3 μ M (gris oscuro) y 20 μ M (negro).

Figura 2. Dosis-respuesta de los compuestos Ia, Ib, Ic e Id. La velocidad máxima de extinción de la fluorescencia (V_{mEF}) se obtiene de experimentos como los del ejemplo mostrado en la figura 1.

Figura 3. Dependencia del pH de la actividad de los compuestos Ia, Ib, Ic y Id. La figura muestra la velocidad máxima de extinción de la fluorescencia (V_{mEF}) de los cuatro compuestos (concentración: 20 μ M) a los valores de pH indicados. Como comparación se muestra también la respuesta a dos valores de pH de la proteína CFTR, cuya actividad es estimulada por la aplicación de un agonista que aumentan el cAMP intracelular (forskolina 20 μ M) y de un potenciador (genisteína 10 μ M).

Figura 4. Cinética de incorporación del compuesto Ic potenciador (12 μ M) en la membrana celular. En la presencia continua del compuesto en la solución extracelular, la actividad de Ic en la membrana celular, medida como V_{mFE} , aumenta con el tiempo.

Figura 5. Estabilidad del compuesto Ic (12 μ M) en la membrana celular. Después de 45 minutos de incubación, el compuesto Ic es lavado de la solución extracelular para establecer cuál es su estabilidad en la membrana de las células. Vemos que la actividad de Ic en la membrana disminuye muy lentamente, quedando más del 85% del transporte después de 60 minutos.

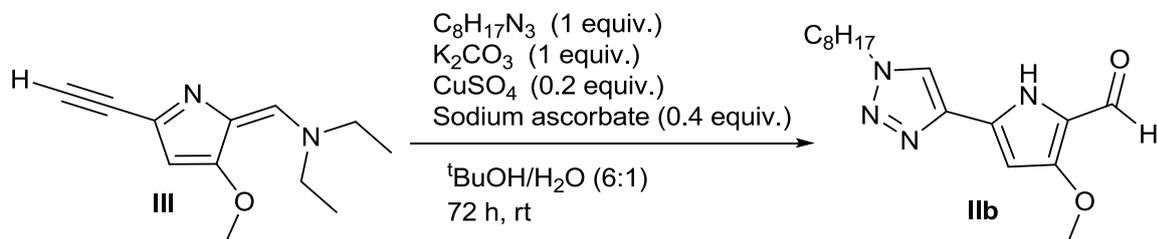
MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE**Ejemplo 1. Síntesis de compuestos intermedios IIa y IIb.**

5-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehido (IIa). A una mezcla del alquino III (204 mg, 1 mmol) y 1-butanoazida (99 mg, 1 mmol) disuelta en tBuOH (4 mL) y agua (2 mL) se le añaden $CuSO_4$ (0.2 equiv., disuelto en 2 mL de agua), K_2CO_3 (1 equiv.) y ascorbato de sodio (0.4 equiv.). La mezcla resultante se agita durante 3 días vigorosamente a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se diluye con 50 mL de NH_4OH , y tras 10 minutos se extrae con Et_2O (3 x 25 mL). La fase orgánica es lavada con una disolución saturada de NaCl (1 x 40 mL), secada sobre Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. El sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla DCM:hexano: Et_2O obteniéndose el compuesto IIa. Rendimiento: 67%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.76 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.47–1.33 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.44 (CHO), 159.79 (C), 140.01 (C), 131.72 (C), 121.25 (CH), 119.10 (C), 93.55 (CH), 58.23 (OCH₃), 50.42 (CH₂), 32.31 (CH₂), 19.80 (CH₂), 13.58 (CH₃); HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para $[C_{12}H_{16}N_4O_2]$ 248.1273; encontrado: 248.1282.

10

15

20



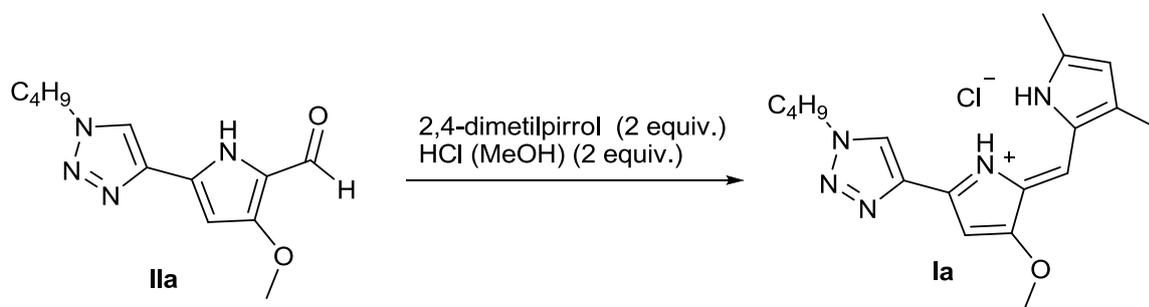
5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehido (IIb). A una mezcla del alquino III (204 mg, 1 mmol) y 1-octanoazida (155 mg, 1 mmol) disuelta en tBuOH (4 mL) y agua (2 mL) se le añaden $CuSO_4$ (0.2 equiv., disuelto en 2 mL de agua), K_2CO_3 (1 equiv.) y ascorbato de sodio (0.4 equiv.). La mezcla resultante se agita durante 3 días vigorosamente a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se diluye con 50 mL de

25

NH₄OH, y tras 10 minutos se extrae con Et₂O (3 x 25 mL). La fase orgánica es lavada con una disolución saturada de NaCl (1 x 40 mL), secada sobre Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida. El sólido obtenido se recristaliza en una mezcla DCM:hexano:Et₂O obteniéndose el compuesto IIb. Rendimiento: 76 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.21 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.09–1.78 (m, 2H), 1.47–1.11 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.31 (CHO), 160.04 (C), 140.02 (C), 132.12 (C), 121.42 (CH), 119.13 (C), 93.56 (CH), 58.19 (OCH₃), 50.69 (CH₂), 31.83 (CH₂), 30.34 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.08 (CH₂), 26.57 (CH₂), 22.71 (CH₂), 14.18 (CH₃). HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para [C₁₆H₂₄N₄O₂] 304.1899;

10

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto Ia



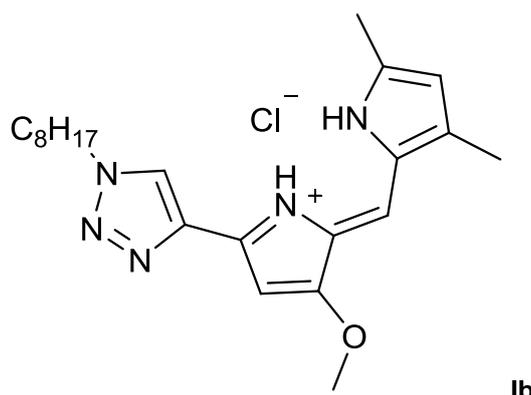
Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolidino (Ia). Una mezcla del carbaldehído IIa (1 equiv, 0.3 mmol) y 2,4-dimetilpirrol (2 equiv, 0.6 mmol) se disuelve en 5 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Sobre esto se añade HCl disuelto en MeOH (2 equiv, 0.6 mmol) gota a gota en 15 minutos. Una vez que una placa de TLC muestra que el material de partida se ha consumido el disolvente es evaporado a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica en óxido de aluminio (hexane/AcOEt 3:1) obteniéndose el compuesto Ia. Rendimiento 66 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.55 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.0–1.91 (m, 2H), 1.44–1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.61 (C), 153.52 (C), 145.58 (C), 144.73 (C), 138.54 (C), 126.60 (CH), 126.43 (C), 119.16 (C), 117.19 (CH), 116.91 (CH), 94.58 (CH), 58.99 (OCH₃), 50.60 (CH₂), 32.17 (CH₂), 19.77 (CH₂), 14.41 (CH₃), 13.54 (CH₃), 12.17 (CH₃). HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para [C₁₈H₂₃N₅O] 325.1903; encontrado: 325.1913.

15

20

25

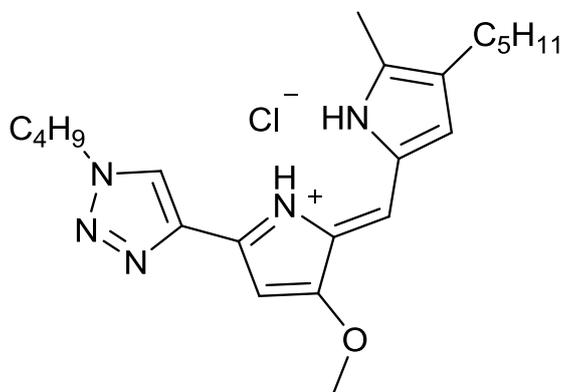
Ejemplo 3: Síntesis del compuesto Ib representado por la fórmula:



Ib

Cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib). Una mezcla del carbaldehído Ib (1 equiv, 0.3 mmol) y 2,4-dimetilpirrol (2 equiv, 0.6 mmol) se disuelve en 5 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Sobre esto se añade HCl disuelto en MeOH (2 equiv, 0.6 mmol) gota a gota en 15 minutos. Una vez que una placa de TLC muestra que el material de partida se ha consumido el disolvente es evaporado a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica en óxido de aluminio (hexane/AcOEt 3:1) obteniéndose el compuesto Ib. Rendimiento 60 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.58 (s, 1H), 13.29 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03–1.89 (m, 2H), 1.42–1.16 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.65 (C), 153.55 (C), 145.67 (C), 144.74 (C), 138.59 (C), 126.62 (CH), 126.48 (C), 119.23 (C), 117.24 (CH), 116.94 (CH), 94.64 (CH), 59.02 (OCH₃), 50.97 (CH₂), 31.84 (CH₂), 30.34 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.08 (CH₂), 26.58 (CH₂), 22.73 (CH₂), 14.46 (CH₃), 14.21 (CH₃), 12.20 (CH₃). HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para [C₂₂H₃₁N₅O] 381.2529; encontrado: 381.2524.

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto Ic representado por la fórmula:

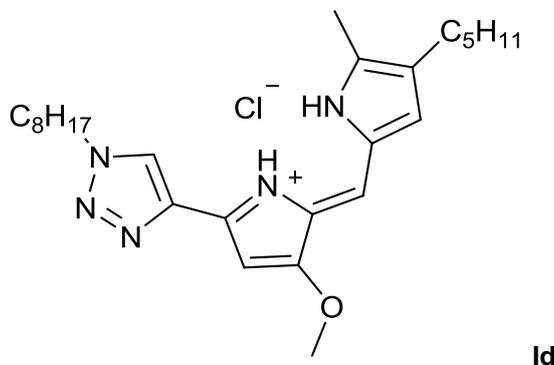


Ic

Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolio (Ic).

Una mezcla del carbaldehído IIa (1 equiv, 0.3 mmol) y 2-metil-3-pentilpirrol (2 equiv, 0.6 mmol) se disuelve en 5 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Sobre esto se añade HCl disuelto en MeOH (2 equiv, 0.6 mmol) gota a gota en 15 minutos. Una vez que una placa de TLC muestra que el material de partida se ha consumido el disolvente es evaporado a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica en óxido de aluminio (hexane/AcOEt 3:1) obteniéndose el compuesto Ic. Rendimiento: 57 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.77 (s, 1H), 13.29 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02–1.91 (m, 2H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.44–1.28 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.76 (C), 152.78 (C), 145.75 (C), 138.43 (C), 131.51 (CH), 131.07 (C), 126.61 (CH), 126.46 (C), 119.91 (CH), 119.68 (C), 94.57 (CH), 58.99 (OCH₃), 50.56 (CH₂), 32.11 (CH₂), 31.43 (CH₂), 29.48 (CH₂), 25.36 (CH₂), 22.51 (CH₂), 19.72 (CH₂), 14.07 (CH₃), 13.49 (CH₃), 12.81 (CH₃). HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para [C₂₂H₃₁N₅O] 381.2529; encontrado: 381.2524.

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto Id representado por la fórmula:



Cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id). Una mezcla del carbaldehído IIb (1 equiv, 0.3 mmol) y 2-metil-3-pentilpirrol (2 equiv, 0.6 mmol) se disuelve en 5 mL de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Sobre esto se añade HCl disuelto en MeOH (2 equiv, 0.6 mmol) gota a gota en 15 minutos. Una vez que una placa de TLC muestra que el material de partida se ha consumido el disolvente es evaporado a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica en óxido de aluminio (hexane/AcOEt 3:1) obteniéndose el compuesto Ib. Rendimiento 63 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.73 (s, 1H), 13.26 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02–1.87 (m, 2H), 1.59–1.46 (m, 2H), 1.35–1.15 (m, 14H), 0.85 (dt, J = 6.8, 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz,

CDCI3): δ = 165.84 (C), 152.86 (C), 145.86 (C), 138.52 (C), 131.57 (CH), 131.15 (C), 126.65 (CH), 126.53 (C), 120.00 (CH), 119.77 (C), 94.66 (CH), 59.05 (OCH₃), 50.96 (CH₂), 31.82 (CH₂), 31.50 (CH₂), 30.31 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.17 (CH₂), 29.06 (CH₂), 26.57 (CH₂), 25.44 (CH₂), 22.71 (CH₂), 22.59 (CH₂), 14.19 (CH₃), 14.15 (CH₃), 12.90 (CH₃). HRMS (EI) m/z [M]⁺ calculado para [C₂₆H₃₉N₅O] 437.3155; encontrado: 437.3159.

Ejemplo 6. Toxicidad de los compuestos la, lb, lc y ld en distintas líneas celulares. Se utilizaron las siguientes líneas celulares:

- MCF-7: células de adenocarcinoma de mama humano.
- A549: células de adenocarcinoma de pulmón humano.
- MCF-10A: células de epitelio humano mamario normal.

El efecto de los derivados la, lb, lc y ld en la viabilidad de diferentes líneas celulares cancerosas (MCF-7 y A549) y líneas celulares no cancerosas (MCF-10A) fue determinado por el ensayo del MTT, donde MTT significa bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, tiazol azul. En este ensayo, 10×10^3 células fueron sembradas en placas de cultivo de 96 pocillos y tras 24 horas fueron incubadas en ausencia (células control) o en presencia de distintas concentraciones de la, lb, lc y ld durante 24 horas. Posteriormente, se añadió 10 μ M de MTT durante 4 horas y las absorbancias fueron medidas en un espectrofotómetro a una longitud de 570 nm. Estos ensayos permitieron calcular las concentraciones necesarias para disminuir el 50% de la viabilidad celular. Este valor, IC₅₀, se recoge en la siguiente tabla.

Compuesto	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
	MCF-7	A549	MCF-10A
la	>100	92.70 \pm 3.54	79.92 \pm 9.74
lb	>100	>100	>100
lc	46.62 \pm 7.35	34.99 \pm 11.49	31.16 \pm 1.58
ld	33.86 \pm 16.12	54.32 \pm 15.45	32.96 \pm 5.99

Los resultados indican una citotoxicidad de baja a muy moderada de estos compuestos. Todos los ensayos de transporte de aniones en células han sido realizados a concentraciones inferiores a las indicadas, de tal manera que la viabilidad de las células no está comprometida en esas condiciones.

Ejemplo 7.

Medidas funcionales de la capacidad de transportar aniones de los compuestos la, lb, lc y ld.

Células:

Se utilizó la línea celular FRT (Fisher rat thyroid), una línea de tiroides de rata con expresión estable de la proteína fluorescente amarilla (YFP). Las células se siembran en placas de 96 pocillos a una densidad de 40,000 células/pocillo.

5 *El método:*

El ensayo se basa en la diversa capacidad de los aniones cloruro (Cl^-) y yoduro (I^-) de extinguir la fluorescencia de la proteína YFP. Las células fueron sembradas en presencia de una solución extracelular con 130 mM NaCl, condición en la cual la fluorescencia de la YFP es muy brillante. En estas condiciones, las células fueron incubadas con los diversos
10 compuestos a diversas concentraciones o con dimetil sulfóxido (DMSO) como control. Se registra la fluorescencia inicial con un lector de fluorescencia y luego de pocos segundos se agrega una solución de NaI. Si el compuesto es activo, el I^- se internaliza y, compitiendo con el Cl^- por la YFP, se une a ésta y extingue la fluorescencia (Figura 1). El ajuste de la curva a una ecuación exponencial y su sucesiva derivada permite calcular la velocidad máxima de
15 extinción de la fluorescencia (V_{mEF}) para cada concentración y este parámetro es una indicación directa de la actividad del compuesto.

Resultados:

La V_{mEF} para cada concentración permite reconstruir una curva dosis-respuesta (Figura 2)
20 y obtener los siguientes valores de EC_{50} : $I_a > 40 \mu\text{M}$; $I_b = 21.83 \pm 2.74$; $I_c = 17.05 \pm 1.30$; $I_d = 24.88 \pm 3.28$. Estos ensayos muestran que las concentraciones que permiten obtener el 50% de actividad son inferiores a las concentraciones para reducir la viabilidad del 50%, en especial para los compuestos I_b y I_c .

25 Sucesivamente se estableció si la actividad de transporte de estos compuestos variaba con el pH. Para esto se usaron soluciones de NaI tamponadas a pH 7.3, 6.9, 6.6 y 6.2 (Figura 3). Los resultados indican que los compuestos I_b , I_c y I_d presentan una actividad que depende netamente del pH. Para el compuesto I_a , se nota que la actividad es muy baja y no es significativamente diversa a los diversos valores de pH. Es interesante notar que si bien a
30 pH 7.3 la actividad de estos compuestos es muy inferior a la de la proteína CFTR, incluida en la figura como comparación, a valores de pH más ácidos la actividad más elevada de los compuestos se acerca mucho a la de la CFTR. Estos resultados sugieren que en condiciones de inflamación como las descritas en las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística, donde el pH es más ácido que en condiciones normales, los compuestos
35 tienen una actividad 2-3 veces mayor que aquella medida a pH 7.3.

Otra información importante era establecer la cinética de incorporación en la membrana de este tipo de compuestos. Para eso fue seleccionado el compuesto Ic (12 μM) pues su mayor actividad permite un mejor seguimiento temporal.

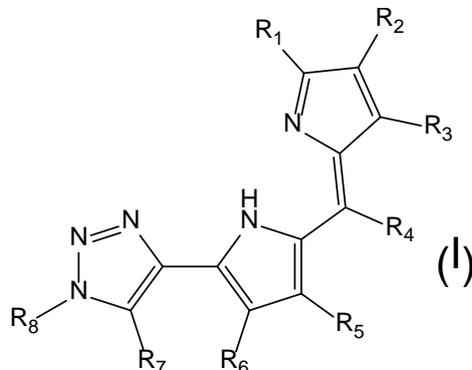
5 Los datos obtenidos indican que la actividad de Ic aumenta muy rápidamente al inicio, por lo que a 2 minutos de incubación el transporte corresponde al 50% de la actividad final (Figura 4). La actividad de transporte continúa aumentando más lentamente en los siguientes 30 minutos hasta llegar a un valor más o menos constante.

10 Determinación de la estabilidad de los compuestos en la membrana celular. Para obtener esta información, las células fueron incubadas durante 45 minutos con el compuesto Ic (12 μM) y luego el compuesto fue lavado de la solución extracelular y la actividad fue medida cada dos minutos durante 60 minutos (Figura 5). Los resultados muestran que la actividad de transporte disminuye muy lentamente, de manera que después de 1 hora aún se detecta más del 85% de la actividad inicial.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , NR₁₀R₁₁, COOR₉, CONR₁₀R₁₁, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo,

R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, O- R_9 , NR₁₀R₁₁, COOR₉, CONR₁₀R₁₁, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo,

y en donde R_9 , R_{10} , y R_{11} son radicales seleccionados de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que el mismo se selecciona de forma independiente de entre el grupo formado por:

Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ia), Cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolio (Ib), (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrol cloruro (Ic), Cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolio (Id).

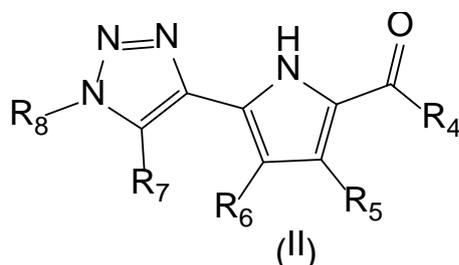
3. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 o 2, que comprende las siguientes etapas:

(a) la reacción de cicloadición de una azida R_8N_3 y un compuesto 5-alquínil-2H-pirrol-2-ilideno de fórmula (III), utilizando un catalizador de cobre, para generar un compuesto triazolil-pirrol-carbaldehído de fórmula (II)

(b) La condensación del compuesto de fórmula (II) obtenido anteriormente, con un pirrol no sustituido en posición alfa de fórmula (IV), en presencia de un una cantidad catalítica de ácido y de un disolvente orgánico.

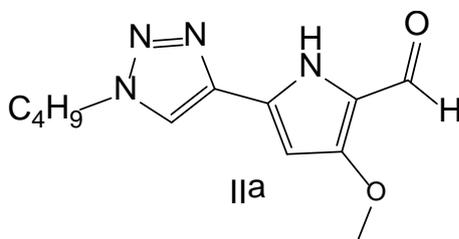
- (c) La evaporación del disolvente orgánico y la purificación mediante columna cromatográfica del compuesto de fórmula (I).
4. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal de adición o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de forma independiente de entre el grupo formado por: Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ia), Cloruro de (Z)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrolío (Ib), Cloruro de (Z)-5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2H-pirrolío (Ic), Cloruro de (Z)-3-metoxi-2-((5-metil-4-pentil-1H-pirrol-2-il)metilen)-5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-pirrolío (Id).
 6. Uso de un compuesto de fórmula (I), de las reivindicaciones 1 o 2, para preparar un medicamento.
 7. Uso de un compuesto de fórmula (I), de las reivindicaciones 1 o 2, para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.
 8. Uso de un compuesto de fórmula (I), de las reivindicaciones 1 o 2, para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.
 9. Uso de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5, para preparar un medicamento.
 10. Uso de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5, para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular.
 11. Uso de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5, para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis quística.

12. Compuesto intermedio de la reacción de cicloadición (a) según la reivindicación 3, caracterizado por ser un triazol-pirrol-carbaldehido de fórmula (II)

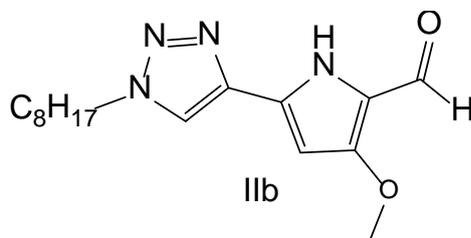


donde R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, $O-R_9$, $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, $O-R_9$, $NR_{10}R_{11}$, $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo, y en donde R_9 , R_{10} y R_{11} son radicales seleccionados de forma independiente de entre el grupo formado por: H, OH, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclo o hetarilo.

13. Compuesto intermedio según la reivindicación 12, caracterizado por ser 5-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehido de fórmula (IIa):



14. Compuesto intermedio según la reivindicación 12, caracterizado por ser 5-(1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehido de fórmula (IIb).



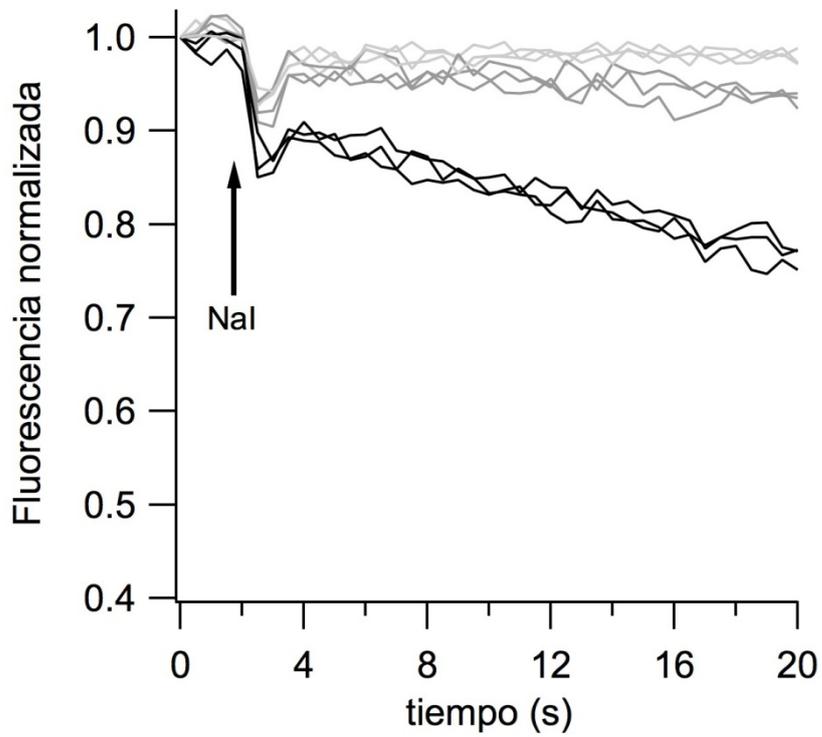


Figura 1.

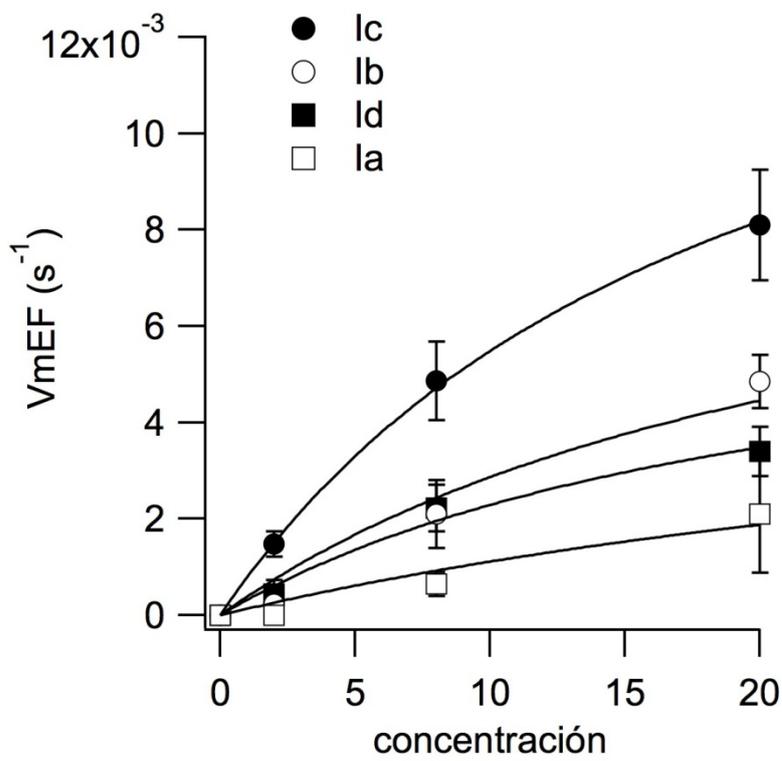


Figura 2.

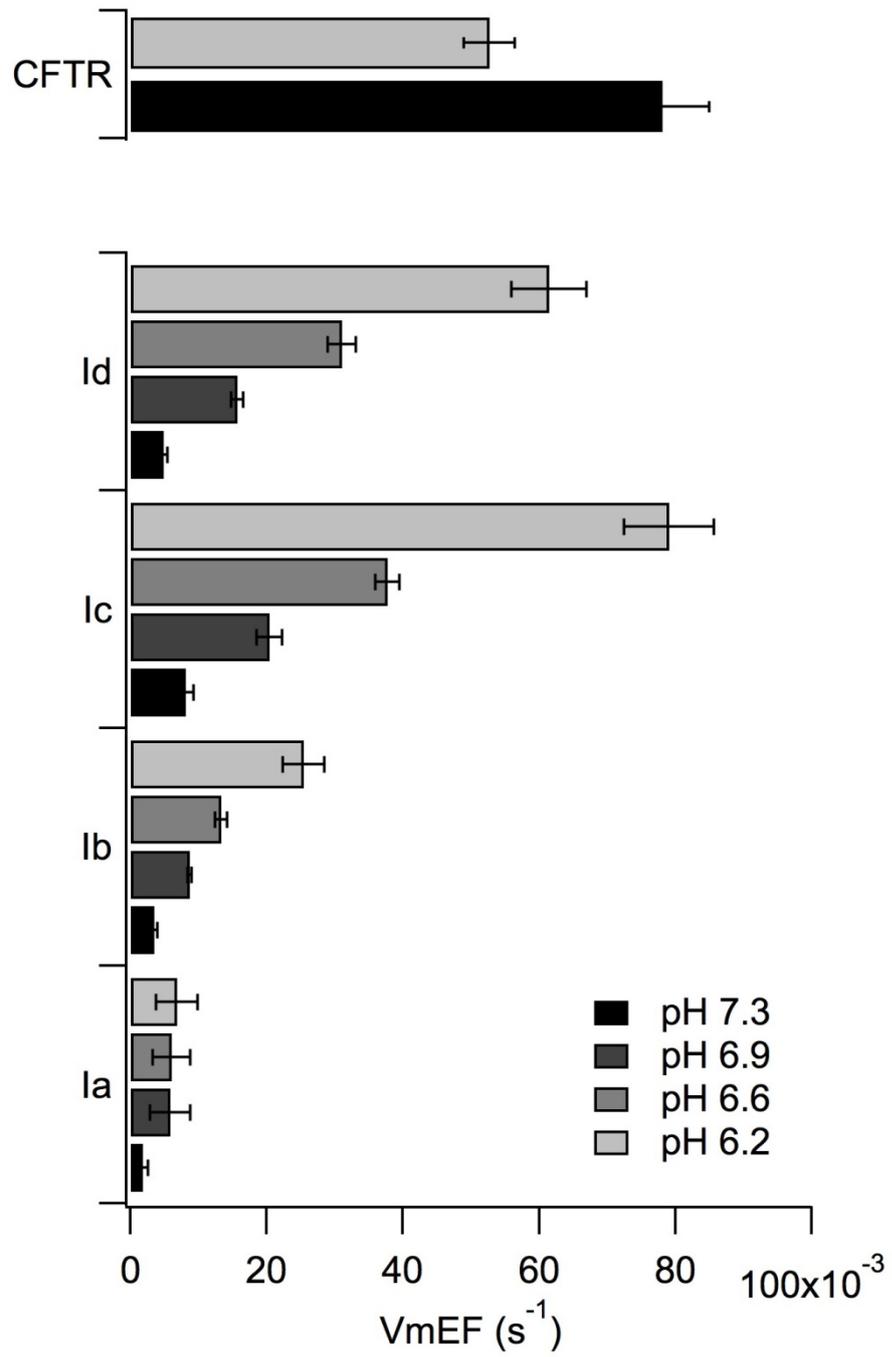


Figura 3.

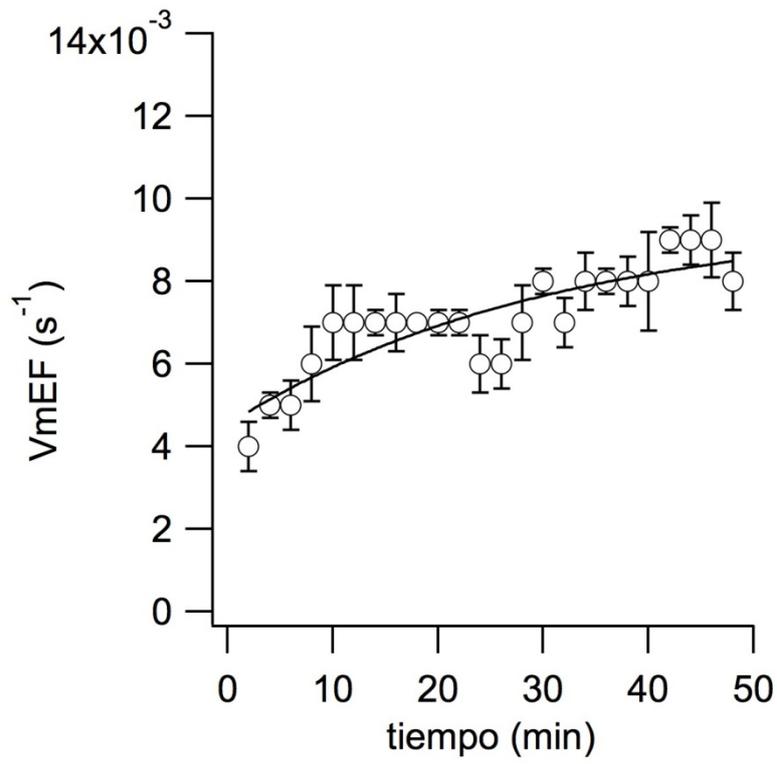


Figura 4.

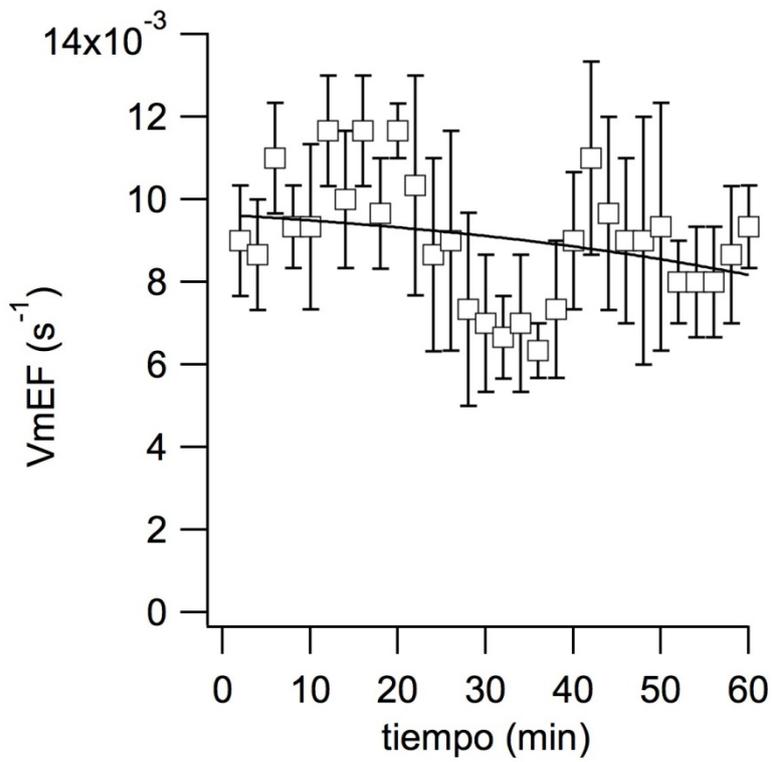


Figura 5.



- ②① N.º solicitud: 201531749
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.12.2015
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 9517381 A1 (PHARMACIA SPA) 29.06.1995, todo el documento.	1-6
A	WO 9940069 A1 (PHARMACIA&UPJOHN SPA) 12.08.1999, reivindicaciones.	1-14
A	B DÍAZ DE GREÑU et al., Chemistry A European Journal 2011, vol 17, pp 14074-14083. "Synthetic Prodiginine Obatoclax (GX15-070) and related analogues: anion binding, transmembrane transport and cytotoxicity properties", páginas 14074,14075.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
22.02.2016

Examinador
M.P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D403/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4192 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.02.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 7-14	SI
	Reivindicaciones 1-6	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 9517381 A1 (PHARMACIA SPA)	29.06.1995
D02	WO 9940069 A1 (PHARMACIA&UPJOHN SPA)	12.08.1999
D03	B DÍAZ DE GREÑU et al., Chemistry A European Journal 2011, vol 17, pp 14074-14083. "Synthetic Prodiginine Obatoclox (GX15-070) and related analogues: anion binding, transmembrane transport and cytotoxicity properties", páginas 14074,14075.	2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1 y 2, a los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, al procedimiento para su obtención (reivindicación 3), a la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) (reivindicaciones 4 y 5) y al uso para fabricar un medicamento, reivindicaciones 6-11, destinado al tratamiento de enfermedades derivadas del transporte anómalo de aniones a nivel celular, tal como la fibrosis quística. Las reivindicaciones 12,13 y 14 reivindican los compuestos de fórmula (II) como intermedios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

El documento D1 divulga compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 derivados de 2,2'-bipirrol con actividad inmunosupresora; comparando las fórmulas generales de la solicitud y de D1 se observa que se diferencian en que en la solicitud se ha sustituido un pirrol por un triazol manteniéndose la parte activa de la molécula similar a la estructura de prodiginina, los compuestos de fórmula (I) de la solicitud son nuevos puesto que no se han encontrado en el estado de la técnica, sin embargo no pueden considerarse inventivos pues un técnico en la materia sería capaz de considerar esta sustitución de un heterociclo por otro similar, en ausencia de un efecto inesperado este cambio en la estructura no puede considerarse inventivo pues no supone una diferencia significativa en la estructura molecular.

Por otra parte, el procedimiento de síntesis de la solicitud es similar al divulgado en D1 por condensación del correspondiente aldehído con un pirrol. También se divulga en D1 la composición farmacéutica que comprende estos compuestos.

El documento D2 divulga derivados de prodigiosina sustituidos por benciloxi y el documento D3 divulga la actividad farmacológica de un derivado de prodigiosina relacionada con el transporte de aniones a nivel celular.

Respecto a las reivindicaciones 12-14 de los intermedios sintéticos se consideran nuevos pues no se han encontrado en la técnica anterior, la condensación del aldehído con el heterociclo constituye el procedimiento de síntesis de elección para un técnico en la materia.

En consecuencia, se concluye que las reivindicaciones 1-6 de la solicitud carecen de actividad inventiva y las reivindicaciones 7-14 son nuevas e inventivas, según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.