

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 009**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2009 PCT/EP2009/052585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09109613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 09717638 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2254869**

54 Título: **Nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol y su utilización en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40**

30 Prioridad:

07.03.2008 EP 08425139

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

10.10.2017

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**GUGLIELMOTTI, ANGELO;
FURLOTTI, GUIDO;
MANGANO, GIORGINA;
CAZZOLLA, NICOLA y
GAROFALO, BARBARA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 637 009 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

Nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol y su utilización en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol, a una composición farmacéutica que los contiene, y a su utilización en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40.

En particular, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I) más abajo, y a una composición farmacéutica que los comprende junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a la utilización de derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40, y a su utilización en un método para tratar o prevenir enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40.

Antecedentes de la técnica

Como se sabe, la MCP-1 (proteína-1 quimiotáctica monocítica) es una proteína que pertenece a la subfamilia β de quimiocinas. La MCP-1 tiene una acción quimiotáctica poderosa sobre monocitos, y ejerce su acción también sobre linfocitos T, mastocitos y basófilos (Rollins B.J., Chemokines, Blood 1997; 90: 909-928; M. Baggiolini, Chemokines and leukocyte traffic, Nature 1998; 392: 565-568).

Otras quimiocinas que pertenecen a la subfamilia β son, por ejemplo, MCP-2 (proteína-2 quimiotáctica monocítica), MCP-3, MCP-4, MIP-1 α y MIP-1 β , RANTES.

La subfamilia β difiere de la subfamilia α por cuanto, en la estructura, las dos primeras cisteínas son adyacentes para la subfamilia β , mientras que están separadas por un aminoácido intervector para la subfamilia α .

La MCP-1 es producida por diversos tipos de células (leucocitos, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso).

Entre todas las quimiocinas conocidas, la MCP-1 muestra la mayor especificidad por monocitos y macrófagos, para los cuales constituye no sólo un factor quimiotáctico sino también un estímulo de activación, induciendo consiguientemente procesos para producir numerosos factores inflamatorios (superóxidos, ácido araquidónico y derivados, citocinas/quimiocinas) y amplificando la actividad fagocítica.

La secreción de quimiocinas en general, y de MCP-1 en particular, es inducida típicamente por diversos factores pro-inflamatorios, por ejemplo interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), TNF α (Factor α de Necrosis Tumoral), interferón- γ y lipopolisacárido (LPS) bacteriano.

La prevención de la respuesta inflamatoria bloqueando el sistema quimiocina/receptor de quimiocina representa una de las dianas principales de la intervención farmacológica (Gerard C. and Rollins B.J., Chemokines and disease. Nature Immunol. 2001; 2:108-115).

Hay muchas pruebas que sugieren que la MCP-1 desempeña un papel clave durante los procesos inflamatorios, y se ha señalado como una diana nueva y validada en diversas patologías.

Se han obtenido pruebas de una considerable contribución fisiopatológica de MCP-1 en el caso de pacientes con enfermedades inflamatorias articulares y renales (artritis reumatoide, lupus nefrítico, nefropatía diabética, y rechazo tras un trasplante).

Sin embargo, más recientemente, la MCP-1 se ha señalado entre los factores implicados en patologías inflamatorias del SNC (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con VIH) y otras patologías y afecciones, con y sin un componente inflamatorio obvio, incluyendo dermatitis atópica, colitis, patologías pulmonares intersticiales, restenosis, aterosclerosis, complicaciones tras una intervención quirúrgica (por ejemplo, angioplastia, arterectomía, trasplante, sustitución de órganos y/o tejidos, implante de prótesis), cáncer (adenomas, carcinomas y metástasis), e incluso enfermedades metabólicas tales como resistencia a la insulina y obesidad.

Además, a pesar del hecho de que el sistema de quimiocinas está implicado en el control y curación de las infecciones bacterianas, estudios recientes han demostrado que la respuesta de ciertas quimiocinas, y en particular de MCP-1, puede tener un papel perjudicial en el caso de interacciones de patógenos con

hospedantes. En particular, la MCP-1 se ha señalado entre las quimiocinas que contribuyen al daño orgánico y tisular en patologías mediadas por alfa-virus, caracterizadas por infiltración de monocitos/macrófagos en las articulaciones y músculos (Mahalingam S. et al. Chemokines and viruses: friend or foes? Trends in Microbiology 2003; 11: 383-391; Rulli N. et al. Ross River Virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis. 2005; 107: 329-342).

Los monocitos son los precursores principales de macrófagos y células dendríticas, y desempeñan un papel crítico como mediadores de procesos inflamatorios. La CX3CR1, con su ligando CX3CL1 (fractalquina), representa un factor clave en la regulación de la migración y capacidad de adhesión de los monocitos. La CX3CR1 se expresa en monocitos, mientras que CX3CL1 es una quimiocina transmembránica en células endoteliales. Estudios genéticos en el hombre y en modelos de animales han demostrado un papel importante en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias de CX3CR1 y CX3CL1. De hecho, hay muchas pruebas que sugieren una contribución clave de CX3CR1 y de su ligando en la patogénesis y progresión de enfermedades inflamatorias articulares, renales, gastrointestinales y vasculares (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus nefrítico, neuropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, restenosis y aterosclerosis).

La expresión de CX3CR1 está sobrerregulada en células T, que se cree que se acumulan en el sinovio de pacientes que sufren artritis reumatoide. Además, la expresión de CX3CL1 está sobrerregulada en células endoteliales y fibroblastos presentes en el sinovio de estos pacientes. En consecuencia, el sistema CX3CR1/CX3CL1 desempeña un papel importante en el control del tipo de célula y del modo de infiltración del sinovio, y contribuye a la patogénesis de la artritis reumatoide Nanki T. et al., "Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis", Arthritis & Rheumatism (2002), vol. 46, No. 11, p. 2878-2883).

En pacientes que sufren daño renal, la mayoría de los leucocitos inflamatorios que se infiltran en los riñones expresan CX3CR1, y en particular es expresada en dos de los principales tipos celulares implicados en las patologías renales inflamatorias más habituales y en el rechazo del trasplante de riñón, las células T y los monocitos (Segeer S. et al., Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases, Kidney International (2002) 62, p. 488-495).

La participación del sistema CX3CR1/CX3CL1 se ha sugerido también en enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). En realidad, en el caso de pacientes que sufren IBD (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), se ha demostrado, tanto a nivel circulatorio como en la mucosa, un incremento significativo en la producción de CX3CL1 por el sistema capilar intestinal y un incremento significativo de células positivas a CX3CR1 Sans M. et al., "Enhanced recruitment of CX3CR1 + T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel diseases", Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 1, p. 139-153).

Incluso más interesante es la demostración del papel clave jugado por el sistema CX3CR1/CX3CL1 en el daño vascular y, en particular, en condiciones patológicas, por ejemplo aterosclerosis y restenosis. La CX3CR1 está indicada como un factor crítico en el proceso de infiltración y acumulación de monocitos en la pared vascular, y el polimorfismo de CX3CR1 en el hombre está asociado con una reducción de la prevalencia de aterosclerosis, enfermedades coronarias y restenosis (Liu P. et al., "Cross-talk among Smad, MAPK and integrin signalling pathways enhances adventitial fibroblast functions activated by transforming growth factor-1 and inhibited by Gax" Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; McDermott D.H. et al., "Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular diseases in humans", J. Clin. Invest. 2003; Niessner A. et al., Thrombosis and Haemostasis 2005).

IL-12 e IL-23 son miembros de una pequeña familia de citocinas heterodímeras proinflamatorias. Ambas citocinas comparten una subunidad común, p40, que está enlazada covalentemente a la subunidad p35 para producir la forma madura de IL-12, o a la subunidad p19 para producir la forma madura de IL-23. El receptor para IL-12 está constituido por las subunidades IL-12R β 1 e IL-12R β 2, mientras que el receptor para IL-23 está constituido por las unidades IL-12R β 1 e IL-23R.

IL-12 e IL-23 son expresadas principalmente por células dendríticas activadas y por fagocitos. Los receptores para las dos citocinas son expresados en las células T y NK, y las células T NK, pero también están presentes en monocitos, macrófagos y células dendríticas cantidades bajas de complejos del receptor para IL-23.

A pesar de estas similitudes, existen muchas pruebas que sugieren que IL-12 e IL-23 controlan diferentes circuitos inmunológicos. En realidad, mientras que IL-12 controla el desarrollo de células Th1, que son capaces de producir gamma-interferón (IFN- γ), e incrementa la respuesta citotóxica, antimicrobiana y antitumoral, la IL-23 regula un circuito que conduce a la generación de células CD4⁺, que son capaces de producir IL-17. La inducción de los procesos dependientes de IL-23 conduce a la movilización de diversos tipos de células inflamatorias, por ejemplo T_H-17, y se ha demostrado que es crucial para la patogénesis de numerosas patologías inflamatorias mediadas por respuestas inmunológicas.

Los ejemplos típicos de patologías asociadas con la expresión de p40 son enfermedades inflamatorias crónicas

del aparato articular (por ejemplo, artritis reumatoide), del aparato dermatológico (por ejemplo, psoriasis), y del aparato gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn). Sin embargo, IL-23 también ejerce un papel promoviendo la incidencia y el crecimiento tumoral. En realidad, IL-23 regula una serie de circuitos en el microentorno tumoral, estimulando la angiogénesis y la producción de mediadores de la inflamación.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta al 3% de la población mundial (Koo J. Dermatol. Clin. 1996; 14:485-96; Schon M.P. *et al.*, N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1899-912). Se ha correlacionado una respuesta inmunitaria aberrante de tipo 1 con la patogénesis de la psoriasis, y las citocinas que inducen esta respuesta, tales como IL-12 e IL-23, pueden representar objetivos terapéuticos adecuados. La expresión de IL-12 e IL-23, que comparten la subunidad p40, está aumentada significativamente en placas psoriásicas, y estudios preclínicos han demostrado un papel de estas citocinas en la patogénesis de la psoriasis. Más recientemente, el tratamiento de anticuerpos monoclonales anti-IL-12 e IL-23, de pacientes que sufren psoriasis, demostró ser eficaz mejorando los signos de la progresión y gravedad de la enfermedad, y subsiguientemente ha reforzado el papel de IL-12 e IL-23 en la fisiopatología de la psoriasis.

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica del aparato digestivo, y puede afectar a cualquier región del mismo - desde la boca hasta el ano. Afecta típicamente al tubo terminal del íleo y a áreas bien definidas del intestino grueso. A menudo está asociada con trastornos autoinmunitarios sistémicos, tales como úlceras de la boca y artritis reumática. La enfermedad de Crohn afecta a alrededor de 500.000 personas en Europa, y a 600.000 personas en los Estados Unidos de América.

La enfermedad de Crohn es una patología asociada con una excesiva actividad de citocinas mediada por las células Th1. La IL-12 es una citocina clave en el inicio de la respuesta inflamatoria mediada por células Th1. La enfermedad de Crohn se caracteriza por el aumento de la producción de IL-12 por células que presentan el antígeno en el tejido intestinal, y de gamma-interferón (IFN- γ) y TNF α por linfocitos y macrófagos intestinales. Estas citocinas inducen y apoyan el proceso inflamatorio y el engrosamiento de la pared intestinal, los cuales son signos característicos de la patología. Las pruebas preclínicas y clínicas han demostrado que la inhibición de IL-12 es eficaz controlando la respuesta inflamatoria en modelos de inflamación intestinal y/o en pacientes que sufren la enfermedad de Crohn.

La relación entre cáncer e inflamación ahora es un hecho bien consolidado. Muchas formas de tumores se originan a partir de sitios de inflamación, y a menudo los mediadores de la inflamación son producidos en tumores.

IL-23 se ha identificado como una citocina asociada con cáncer y, en particular, la expresión de IL-23 es significativamente elevada en muestras de carcinomas humanos, cuando se compara con tejidos adyacentes normales. Además, la ausencia de una expresión significativa de IL-23 en los tejidos adyacentes normales sugiere una sobrerregulación de IL-23 en tumores, reforzando su papel en la génesis tumoral.

La patente europea EP-B-0 382 276 describe un número de derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol dotados con actividad analgésica. A su vez, la patente europea EP-B-0 510 748 describe, por otro lado, la utilización de estos derivados para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Finalmente, la patente europea EP-B-1 005 332 describe la utilización de estos derivados para preparar una composición farmacéutica que es activa tratando enfermedades derivadas de la producción de MCP-1. Se piensa que el ácido 2-metil-2-([1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]metoxi)propanoico es capaz de inhibir, de manera dependiente de la dosis, la producción de MCP-1 y TNF- α inducida *in vitro* en monocitos a partir de LPS y *Candida albicans*, mientras que el mismo compuesto no mostró efectos en la producción de las citocinas IL-1 e IL-6, ni de las quimiocinas IL-8, MIP-1 α , y RANTES (Sironi M. *et al.*, "A small synthetic molecule capable of preferentially inhibiting the production of the CC chemokine monocyte chemotactic protein-1", European Cytokine Network. Vol. 10, No. 3, 437-41, septiembre de 1999).

La solicitud de patente europea EP-A-1 185 528 se refiere a la utilización de derivados de triacina para inhibir la producción de IL-12. La solicitud de patente europea EP-A-1 188 438 y EP-A-1 199 074 se refieren a la utilización de inhibidores de la enzima PDE4, por ejemplo Rolipram, Ariflo y derivados de diacepin-indol, en el tratamiento y prevención de enfermedades asociadas con la producción excesiva de IL-12. La solicitud de patente europea EP-A-1 369 119 se refiere a la utilización de hialuronano con un peso molecular de entre 600.000 y 3.000.000 de daltons, para controlar e inhibir la expresión de IL-12. La solicitud de patente europea EP-A-1 458 687 se refiere a la utilización de derivados de pirimidina para tratar enfermedades relacionadas con una sobreproducción de IL-12. La solicitud de patente europea EP-A-1 819 341 se refiere a la utilización de compuestos heterocíclicos nitrogenados, por ejemplo derivados de piridina, pirimidina y triacina, para inhibir la producción de IL-12 (o de otras citocinas, tales como IL-23 e IL-27, que estimulan la producción de IL-12). La solicitud de patente europea EP-A-1 827 447 se refiere a la utilización de derivados de pirimidina para tratar enfermedades relacionadas con una sobreproducción de IL-12, IL-23 e IL-27.

Las solicitudes de patentes europeas EP-A-1 869 055, EP-A-1 869 056 y EP-A-1 675 862 describen derivados de 1,3-tiazolo-4,5-pirimidina, que son capaces de actuar como antagonistas del receptor de CX3CR1.

A pesar de la actividad desarrollada hasta ahora, aún se siente la necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas y compuestos que sean eficaces en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de MCP-1, CX3CR1 y p40.

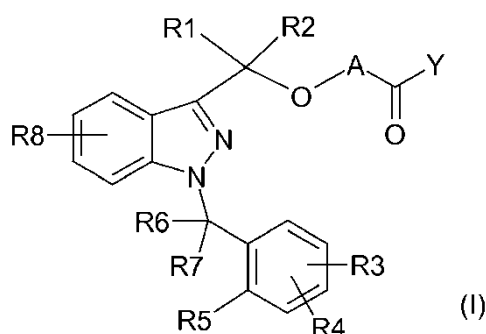
Sorprendentemente, se han encontrado nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroxiacetilindazol con actividad farmacológica.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroxiacetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la producción de la quimiocina MCP-1.

Más sorprendentemente, se ha encontrado que los nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroxiacetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la expresión de la quimiocina MCP-1.

Incluso más sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de 1-bencil-3-hidroxiacetilindazol según la fórmula (I) de la presente invención son capaces de reducir la expresión de la subunidad p40 implicada en la producción de las citocinas IL-12 e IL-23, y la expresión del receptor CX3CR1.

De este modo, en un primer aspecto, la presente invención consiste en un compuesto de fórmula (I)



en la que:

X_1 puede ser $-X_1-$ o $-X_1-OC(R_9)(R_{10})-$, en el que

X_1 puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, y

R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

Y es OH

R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, nitro y trifluorometilo; estando R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R_5 puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, nitro y trifluorometilo, o R_5 , junto con uno de entre R_6 y R_7 , forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono; estando R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o juntos forman un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forman un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono,

con la condición de que cuando Y sea $-OH$, A sea diferente de un grupo alquilo que tiene 1 átomo de

carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o alternativamente, por lo menos uno de los grupos de R₁ a R₈ es diferente de hidrógeno.

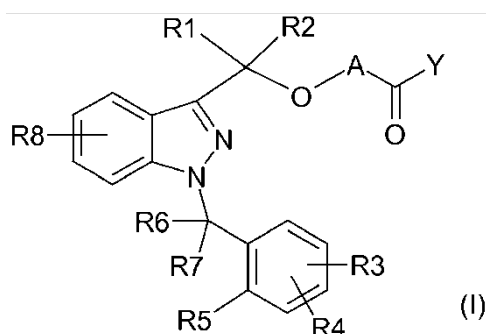
5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La sobrerregulación y/o el aumento de la expresión de las MCP-1, CX3CR1 y p40 mencionadas anteriormente, dando esta última como resultado consiguientemente la expresión/producción de IL-12 y/o IL-23, lo que da como resultado un desarrollo de una patología y/o una enfermedad, a menudo se denomina en la técnica con el término "sobrexpresión". Para los fines de la presente invención, el término expresión pretende incluir la sobrexpresión como se conoce en la técnica.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que los nuevos derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol se pueden usar para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el caso de enfermedades basadas en la expresión de la subunidad p40, y consiguientemente de las citocinas IL-12 e IL-23, y del receptor CX3CR1.

20 Más sorprendentemente, también se ha encontrado que un número de derivados de 1-bencil-3-hidroximetilindazol conocidos se pueden usar para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de la subunidad p40, y consiguientemente de las citocinas IL-12 e IL-23, y del receptor CX3CR1.

25 De este modo, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I)



en la que:

30 A puede ser -X₁- o -X₁-OC(R₉)(R₁₀)-, en el que

35 X₁ puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, y

R₉ y R₁₀, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

40 Y es OH,

R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

45 R₃, R₄ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, -OH, -N(R')(R''), -N(R')COR'', -CN, -CONR'R'', -SO₂NR'R'', -SO₂R', nitro y trifluorometilo; con R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados mediante hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

50 R₅ puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, -OH, -N(R')(R''), -N(R')COR'', nitro y trifluorometilo, o R₅ junto con uno de entre R₆ y R₇ forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono; con R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados mediante hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

55

R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o juntos forman un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono,

5 con la condición de que cuando Y es $-OH$, A es diferente de un grupo alquilo que contiene 1 átomo de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, o alternativamente, por lo menos uno de los grupos de R_1 a R_8 es diferente de hidrógeno,

10 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40.

Descripción detallada de la invención

15 Preferentemente, en la fórmula (I) descrita anteriormente, el resto A está representado por un grupo X_1 o $X_1-OC(R_9)(R_{10})$, en el que X_1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que tienen 1 o 2 átomos de carbono, y R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono.

20 Más preferentemente, el resto A está representado por el grupo X_1 o $X_1-OC(R_9)(R_{10})$, en el que X_1 es el grupo CH_2 , el grupo CH_2CH_2 o el grupo $C(CH_3)_2$, y R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son hidrógeno o un grupo CH_3 .

25 Ventajosamente, el resto A se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 , un grupo $C(CH_3)_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2$, un grupo $CH_2CH_2OC(CH_3)_2$ y un grupo $CH_2CH_2CH_2OC(CH_3)_2$.

30 Preferentemente, R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, están representados por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono.

35 Preferentemente, R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, están representados por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono, un átomo Br, Cl o F, un grupo OH, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo $N(R')(R'')$ o $N(R')COR''$; $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

40 Ventajosamente, R_5 está representado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo OH, o R_5 , junto con uno de entre R_6 y R_7 , forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono.

45 Preferentemente, R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, están representados por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o juntos forman un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono.

50 En el caso de ciertos sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede tener un átomo de carbono asimétrico y puede estar entonces en forma de estereoisómeros y enantiómeros.

55 Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede formar sales de adición con ácidos o bases orgánicas o minerales fisiológicamente aceptables.

Los ejemplos típicos de ácidos minerales fisiológicamente aceptables adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.

60 Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.

65 Los ejemplos típicos de bases minerales fisiológicamente aceptables adecuadas son hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio, por ejemplo hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

Los ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas son: arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxi)etil)piperidina, N-(2-hidroxi)etil)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina,

piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede formar ésteres con ácidos o bases orgánicos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención también incluyen los estereoisómeros, enantiómeros y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I) descritos en las reivindicaciones. Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" pretenden definir, sin ninguna limitación particular, cualquier material adecuado para preparar una composición farmacéutica para ser administrada a un ser vivo.

Los compuestos según la fórmula (I) de la presente invención se pueden usar para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de enfermedades (o patologías) basadas en la expresión de la citocina p40, la subunidad p40 (implicada en la producción de citocinas IL-12 e IL-23) y el receptor CX3CR1.

Preferentemente, las patologías asociadas con la expresión de CX3CR1 son nefropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, trastornos coronarios, restenosis, infarto de miocardio y angina.

En particular, las patologías asociadas con la expresión de p40 son psoriasis, lupus eritematoso, diabetes y enfermedad de Crohn.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en formas de dosificación adecuadas que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica anterior son, por ejemplo, agentes deslizantes, aglutinantes, disgregantes, cargas, diluyentes, aromatizantes, colorantes, fluidificantes, lubricantes, agentes conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.

Los ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma de tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol, polioles tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar-agar, y similares.

Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, disoluciones y jarabes para administración oral; escayolas medicadas, disoluciones, pastas, cremas y ungüentos para administración transdérmica; supositorios para administración rectal; y disoluciones estériles para la administración por inyección o en aerosol.

Otras formas de dosificación adecuadas son formas de liberación sostenida y formas a base de liposomas, para la vía oral o mediante inyección.

Las formas de dosificación también pueden contener otros ingredientes convencionales tales como: agentes conservantes, estabilizantes, tensioactivos, tampones, reguladores de la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes y similares.

Cuando se requiere para terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración simultánea es útil.

La cantidad de compuesto de fórmula (I), o de sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención, puede variar dentro de un amplio intervalo en función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología a tratar, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación, la vía de administración escogida, el número de administraciones diarias, y la eficacia del compuesto de fórmula (I) escogido. Sin embargo, la cantidad óptima se puede determinar simple y normalmente por un experto en la materia.

Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (I), o de sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración de entre 0,001 y 100 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración está entre 0,05 y 50 mg/kg/día, e incluso más preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar según

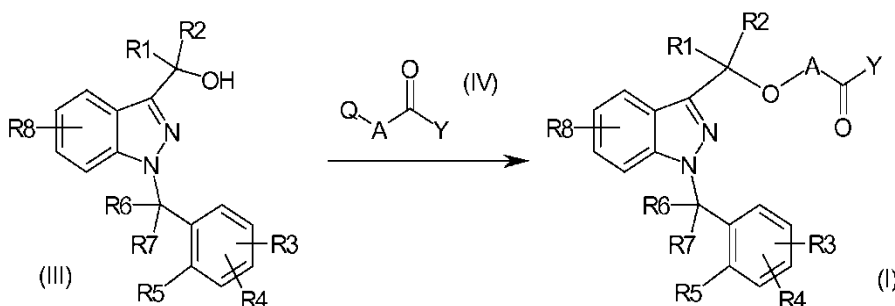
técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, incluyendo mezclamiento, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

5 La actividad de los compuestos de la presente invención sobre MCP-1 y CX3CR1 se demostró *in vitro* en monocitos humanos vía técnicas de análisis de expresión génica con RT-PCR en "tiempo real", y mediante análisis de producción de proteínas vía un ensayo inmunoenzimático. Como es conocido por los expertos en la materia, los modelos experimentales mencionados anteriormente se consideran útiles para comprobar la actividad de los compuestos con respecto a la expresión y producción de MCP-1 y la expresión de CX3CR1. En consecuencia, los modelos mencionados anteriormente se pueden considerar como predictivos de la actividad en el hombre para el tratamiento de patologías caracterizadas por la expresión y producción de MCP-1, por la expresión de CX3CR1, y por afecciones inflamatorias con la presencia de infiltrados ricos en monocitos y macrófagos.

15 La actividad de los compuestos de la presente invención sobre p40 se demostró *in vitro* en monocitos humanos vía técnicas de análisis de la expresión génica vía RT-PCR en "tiempo real". Como es conocido por los expertos en la materia, el modelo experimental mencionado anteriormente es útil para comprobar la actividad de los compuestos con respecto a la expresión de p40, y se puede considerar como predictivo de la actividad en el hombre para tratamiento de patologías caracterizadas por la expresión de p40.

20 La preparación de los compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo según uno de los siguientes procedimientos.

Método A:

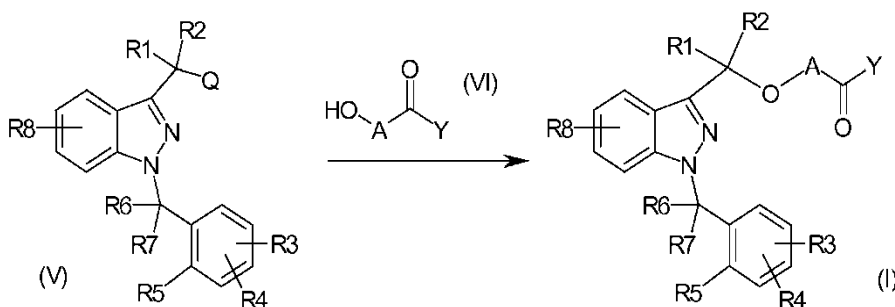


30 En el método A, los compuestos de fórmula general (III) se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula (IV). Los sustituyentes R_1 a R_8 , A e Y tienen los significados dados previamente para los compuestos de fórmula (I), y Q indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende halógeno, CH_3SO_3^- y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$.

35 El método A se lleva a cabo según técnicas convencionales. Por ejemplo, los alcoholes de fórmula (III) se hacen reaccionar, respectivamente, con los derivados de fórmula (IV) en los que Q es un grupo saliente seleccionado preferentemente de entre el grupo que comprende un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo metanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, y en un disolvente adecuado. Las bases que se pueden usar preferentemente son NaH, butil-litio y diisopropilamido de litio, mientras que los disolventes que son adecuados para este tipo de reacción son preferentemente disolventes apróticos polares tales como tetrahidrofurano, éter dietílico o 1,4-dioxano. La temperatura de reacción está preferentemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Las reacciones de este tipo pueden durar desde unas pocas horas hasta unos pocos días.

40

Método B:



En el método B, los compuestos de fórmula general (V) se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula (VI). Los sustituyentes R_1 a R_8 , A e Y tienen los significados dados previamente para los compuestos de fórmula (I), y

Q indica un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende halógeno, CH_3SO_3^- y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$.

El método B se lleva a cabo según técnicas convencionales. Por ejemplo, los alcoholes de fórmula (VI) se hacen reaccionar, respectivamente, con los derivados de fórmula (V) en los que Q es un grupo saliente seleccionado preferentemente de entre el grupo que comprende un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo metanosulfonilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, y en un disolvente adecuado. Las bases que se pueden usar preferentemente son NaH, butil-litio y diisopropilamido de litio, mientras que los disolventes que son adecuados para este tipo de reacción son preferentemente disolventes apróticos polares tales como tetrahidrofurano, éter dietílico o 1,4-dioxano. La temperatura de reacción está preferentemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Las reacciones de este tipo pueden durar desde unas pocas horas hasta unos pocos días.

Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención, pero sin limitarla de ninguna manera.

15 Ejemplos preparativos

Los compuestos de fórmula (I) listados en la Tabla A a continuación se prepararon usando los métodos de preparación descritos previamente.

20 Tabla A

Nº	A	Y	Grupos R							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	OH	H	H	p-OMe	H	H	H	H	H
2	"	"	"	"	H	"	"	"	"	5-OMe
3	"	"	"	"	"	"	"	C=O		H
4	"	"	"	"	p-Cl	"	"	H	H	"
5	"	"	"	"	H	"	"	"	"	5-Cl
6	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-NO ₂
7	"	"	"	"	p-Cl	m-Cl	"	"	"	H
8	"	"	"	"	H	H	(-CH ₂) ₃		"	"
17	CH ₂	"	"	"	p-F	"	H	H	"	"
18	"	"	"	"	p-Cl	o-Cl	"	"	"	"
19	CH ₂ CH ₂ OCH ₂	"	"	"	H	H	"	"	"	"
20	(CH ₂) ₂ OC(CH ₃) ₂	"	"	"	"	"	"	"	"	"
21	(CH ₂) ₃ OC(CH ₃) ₂	"	"	"	"	"	"	"	"	"
22	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	"	"	"	p-CH ₃	"	"	"	"	"
23	"	"	"	"	H	"	"	"	"	5-Br
24	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-NH ₂
25	CH ₂	"	"	"	p-Cl	o-Me	"	"	"	H
29	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	"	"	"	H	H	"	"	"	"
30	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-CN
31	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-CONH ₂
32	"	"	"	"	"	"	"	"	"	5-SO ₂ NH ₂
33	(CH ₂) ₃ OCH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"	H
34	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	"

Más abajo se dan los detalles de la preparación de la mayoría de los compuestos de la Tabla A. Los restantes compuestos se prepararon con técnicas similares usando productos de partida y reactivos adecuados.

25 Preparación del compuesto 1

Ácido 2-([1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico

30 1a) [1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metanol

A una suspensión de NaH al 60% (2,7 g; 0,07 moles) en tolueno (200 ml) se añadió 1-bencil-3-hidroximetilindazol (10 g; 0,07 moles). La mezcla se puso a hervir y se dejó agitando a reflujo durante 1 hora. Entonces se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (14 g; 0,09 moles). La mezcla se agitó entonces a reflujo durante 4 horas. La reacción se detuvo enfriando la mezcla hasta la temperatura ambiente y añadiendo agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó, respectivamente, con HCl 2N (50 ml) y agua (5 x 50 ml). El disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla 3/2 de hexano/acetato de etilo. El producto obtenido se cristalizó en una mezcla 5/1 de hexano/acetato de etilo para dar 5,1 g de [1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metanol con un punto de fusión de 95-97°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,98 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,5-6,8 (m, 2 H), 6,9-7,4 (m, 7 H), 7,80 (d, J = 7,86 Hz, 1 H).

5 1b) ácido 2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanoico

A una suspensión de NaOH (15,6 g; 0,39 moles) en acetona (50 ml) se añadió [1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-metanol (8,7 g; 0,03 moles). A la mezcla se añadió lentamente una disolución de cloroformo (7,2 ml; 0,09 moles) y acetona (7,2 ml; 0,1 moles). La adición provocó el reflujo de la mezcla de disolventes. Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. La reacción se detuvo enfriando la mezcla hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo bruto resultante se recogió en tolueno (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó de la fase orgánica, y entonces se lavó con tolueno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con agua (3 x 50 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con hexano (2 x 30 ml) y después se acidificaron con HCl 2N y se agitaron a temperatura ambiente. El sólido así obtenido se separó por filtración y se cristalizó primero en una mezcla 5/1 de agua/ácido acético, y después en tolueno, para dar 4,8 g de ácido 2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanoico con un punto de fusión de 169-171°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,44 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H), 4,74 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,82-6,90 (m, 2 H), 7,13 (t, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,18-7,26 (m, 2 H), 7,36 (t, J = 7,23 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,14; 1,01 Hz, 1 H), 12,76 (s, 1 H).

Preparación del compuesto 2

25 Ácido 2-[(1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

2a) 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo

Una suspensión de ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (21,5 g; 0,11 moles) y NaH al 60% (10,5 g; 0,44 moles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Entonces se añadió lentamente cloruro de bencilo (32,9 g; 0,26 moles) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se detuvo enfriando la mezcla hasta la temperatura ambiente y vertiendo la mezcla en agua y hielo. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo bruto así obtenido se purificó mediante cristalizaciones sucesivas en etanol de 95°, para dar 18 g de 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo con un punto de fusión de 107-109°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,78 (s, 3 H), 5,51 (s, 2 H), 6,9-7,6 (m, 13 H)

2b) (1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol

A una disolución de 1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de bencilo (17,7 g; 0,05 moles), éter dietílico (100 ml) y tetrahidrofurano (THF) (170 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió lentamente LiAlH₄ (3,8 g; 0,1 moles). Una vez que la adición estuvo terminada, la suspensión se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se detuvo destruyendo el exceso de LiAlH₄ vía la adición de agua (40 ml) y NaOH 5N (10 ml). La fase orgánica se separó, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en etanol de 95° para dar 14 g de (1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol con un punto de fusión de 97-98°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,3 (bs, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,92 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,9-7,5 (m, 8 H).

2c) 1-bencil-3-(clorometil)-5-metoxi-1H-indazol

A una disolución de (1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metanol (18 g; 0,07 moles) en cloroformo (200 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió lentamente cloruro de tionilo (15,8 g; 0,13 moles). Una vez que la adición estuvo terminada, la disolución se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se detuvo entonces enfriando la mezcla hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió entonces varias veces en tolueno, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en hexano para dar 9,5 g de 1-bencil-3-(clorometil)-5-metoxi-1H-indazol con un punto de fusión de 78-80°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,85 (s, 3 H), 4,97 (s, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 6,9-7,4 (m, 8 H).

2d) ácido 2-[(1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

65 A una disolución que contiene 1-bencil-3-(clorometil)-5-metoxi-1H-indazol (2,95 g; 0,01 moles) y

3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (1,98 g; 0,015 moles) en DMF (30 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió lentamente NaH al 60% (0,36 g; 0,015 moles). La mezcla se calentó entonces a 40°C durante 24 horas. La reacción se detuvo enfriando la suspensión hasta la temperatura ambiente y añadiendo agua (200 ml). El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se trató a reflujo con NaOH (0,84 g; 0,021 moles) en agua (6 ml) y etanol de 95° (6 ml) durante 6 horas. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase alcalina se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y entonces se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml).

Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 10/1 de hexano/acetato de etilo para dar 0,8 g de ácido 2-[(1-bencil-5-metoxi-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico con un punto de fusión de 128-130°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,44 (s, 6 H), 3,77 (s, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 7,02 (dd, J = 9,15; 2,38 Hz, 1 H), 7,17-7,33 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 2,38 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 9,15 Hz, 1 H), 12,79 (s, 1 H).

Preparación del compuesto 3

Ácido 2-[(1-benzoil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

3a) (1-tritilindazol-3-il)metanol

A una disolución que contiene 1H-indazol-3-carboxilato de isobutilo (280 g; 1,28 moles) en cloroformo (2 l) agitada a temperatura ambiente se añadieron trietilamina (300 ml; 2,16 moles) y trifenilclorometano (400 g; 1,4 moles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y entonces se añadió agua (500 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una disolución del 1-tritilindazol-3-carboxilato de isobutilo bruto (180 g; 0,39 moles) en THF (1 l) agitada a temperatura ambiente se añadió lentamente una suspensión de LiAlH₄ (18 g; 0,48 moles) en THF (100 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y la reacción se detuvo entonces enfriando la mezcla hasta 0°C y añadiendo sucesivamente agua (40 ml), NaOH 2N (40 ml) y agua (60 ml). El sólido así formado se separó por filtración, y la disolución se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron 120 g de (1-tritilindazol-3-il)metanol.

P.f. = 192-193°C

RMN ¹H (CDCl₃; δ ppm): 2,51 (t, J = 6,98 Hz, 1 H), 4,90 (d, J = 6,98 Hz, 2 H), 6,2-6,5 (m, 1 H), 6,9-7,4 (m, 17 H), 7,6-7,8 (m, 1 H).

3b) ácido 2-(1-tritilindazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico

A una suspensión de (1-tritilindazol-3-il)metanol (78 g; 0,20 moles), acetona (260 ml) y agua (0,5 ml) agitada a temperatura ambiente se añadieron NaOH (76 g; 1,9 moles) y, lentamente, una mezcla 1/1 de cloroformo/acetona (100 ml). La reacción es exotérmica, y la velocidad de adición se ajustó para mantener la temperatura de la reacción próxima a la del punto de ebullición. Treinta minutos después del final de la adición, la reacción se detuvo enfriando la mezcla hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en agua (500 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó entonces con HCl concentrado, y el producto se extrajo con tolueno (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 3/7 de hexano/acetato de etilo para dar 22 g de ácido 2-(1-tritilindazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico, p.f. = 179-180°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 6 H), 4,88 (s, 2 H), 6,3-6,5 (m, 1 H), 6,9-7,5 (m, 17 H), 7,8-8,0 (m, 1 H), 9,3 (bs, 1 H).

3c) ácido 2-(1H-indazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico

A una disolución de ácido 2-(1-tritilindazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico (83 g; 0,174 moles) en diclorometano (DCM) (900 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió ácido para-toluenosulfónico (PTSA) (50 g; 0,29 moles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se vertió en NaOH 5N (400 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (300 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado y después se extrajeron con acetato de etilo (5 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, y el residuo bruto resultante se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron 42 g de ácido 2-(1H-indazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico, p.f. = 135-137°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,46 (s, 6 H), 4,77 (s, 2 H), 7,0-7,6 (m, 3 H), 7,94 (d, J = 7,88 Hz, 1 H).

5 3d) ácido 2-[(1-benzoil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

10 A una disolución de ácido 2-(1H-indazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico (6 g; 0,026 moles) en acetona (50 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió K₂CO₃ (6,8 g; 0,049 moles) y después, lentamente, una disolución de cloruro de benzoílo (5 ml; 0,043 moles) en acetona (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se vertió en agua (1 l). La disolución se llevó hasta pH básico con NaOH 5N, y se lavó con éter dietílico (3 x 150 ml). La fase alcalina se acidificó entonces con HCl concentrado y se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron 2 g de ácido 2-[(1-benzoil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico, p.f. = 132-135°C.

15 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61 (s, 6 H), 4,93 (s, 2 H), 7,41 (t, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,46-7,66 (m, 4 H), 8,02-8,09 (m, 3 H), 8,68 (bs, 1 H), 8,53 (d, J = 8,42 Hz, 1 H).

20 Preparación del compuesto 4

Ácido 2-[(1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

25 4a) [1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

El producto se obtuvo usando el método descrito en el Ejemplo 1a), usando cloruro de 4-clorobencilo como reactivo.

El producto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 5/1 de hexano/acetato de etilo.

30 P.f. = 102-104°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,5 (bs, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,8-7,5 (m, 7 H), 7,81 (d, J = 7,82 Hz, 1 H).

35 4b) ácido 2-[(1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

El producto se obtuvo usando el método descrito en el Ejemplo 1b), usando [1-(4-clorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol como reactivo.

El producto obtenido se purificó mediante cristalización en tolueno.

40

P.f. = 186-188°C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61 (s, 6 H), 4,91 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 7,0-7,5 (m, 7 H), 8,07 (s, 1 H), 10,3 (bs, 1 H).

45 Preparación del compuesto 5

Ácido 2-[(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

50 A una suspensión de ácido 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico (20 g; 0,062 moles), preparado como se describe en la patente EP 0 382 276, en ácido acético glacial (250 ml), agitada a una temperatura de alrededor de 20°C en un baño calefactor, se añadió Cl₂ burbujeando hasta que el material de partida se consumió, según es obvio mediante TLC. La disolución se vertió entonces en agua y hielo (1 l), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido así formado se separó por filtración y después se cristalizó una vez en etanol de 95° y una segunda vez en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

55

Se obtuvieron 5,5 g de ácido 2-[(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico.

P.f. = 145-147°C

60 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61 (s, 6 H), 4,91 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 7,13-7,34 (m, 7 H), 7,88 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 8,67 (bs, 1 H).

Preparación del compuesto 6

Ácido 2-[(1-bencil-5-nitro-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

5 6a) ácido 2-metil-2-[(5-nitro-1H-indazol-3-il)metoxi]propanoico

10 A una mezcla de HNO₃ al 65% (100 ml) y H₂SO₄ concentrado (100 ml) agitada a alrededor de 10-20°C se añadió ácido 2-(1H-indazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico (25 g; 0,107 moles). La mezcla se agitó a una temperatura controlada menor o igual a 20°C hasta que la disolución del material de partida estuvo terminada. La disolución se vertió entonces en agua y hielo (alrededor de 1 l), y el sólido así formado se separó por filtración y se lavó sobre el filtro, primero con agua y después con metanol.

15 Se obtuvieron 26 g de ácido 2-metil-2-[(5-nitro-1H-indazol-3-il)metoxi]propanoico, y se usaron para la reacción siguiente sin purificación adicional.

15 P.f. = 210°C con descomposición

20 RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆, δ ppm): 1,58 (s, 6 H), 4,91 (s, 2 H), 7,54 (d, J = 9,18 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J₁, J₂ = 9,18; 2,15 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 12,5 (bs, 1H).

20 6b) ácido 2-[(5-nitro-1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

25 A una disolución de ácido 2-metil-2-[(5-nitro-1H-indazol-3-il)metoxi]propanoico (26 g; 0,093 moles) en DMF (200 ml) se añadió NaH al 60% (10 g; 0,25 moles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 60°C. Entonces se añadió cloruro de bencilo (25 ml; 0,217 moles) a la mezcla, y el conjunto se agitó a 60°C durante 18 horas. La reacción se detuvo vertiendo la mezcla en agua (1 l), seguido de la acidificación con HCl 5N y la extracción del producto con éter dietílico (3 x 250 ml). El residuo obtenido se disolvió en etanol de 95° (100 ml) y se trató a reflujo con NaOH 1N (200 ml) durante 2 horas. La disolución se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml). La fase alcalina se acidificó entonces con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en acetato de etilo.

30 Se obtuvieron así 16 g de ácido 2-[(5-nitro-1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico.

35 P.f. = 129-131°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,64 (s, 6 H), 4,99 (s, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,80 (bs, 1 H), 7,15-7,39 (m, 6 H), 8,20 (dd, J = 9,24; 2,10 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

40 Preparación del compuesto 7

Ácido 2-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanoico

45 7a) [1-(3,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 1a), usando cloruro de 3,4-clorobencilo como reactivo.

50 El producto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

P.f. = 118-120°C

55 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,1-3,3 (m, 1 H), 4,9-5,2 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,89 (dd, J₁, J₂ = 8,27; 2,05 Hz, 1 H), 7,1-7,5 (m, 5 H), 7,82 (dt, J₁, J₂ = 8,01; 0,93, 1 H).

55 7b) ácido 2-[[1-(3,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]-2-metilpropanoico

60 El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 1b), usando [1-(3,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol como reactivo de partida. El producto obtenido se purificó mediante cristalización en tolueno.

P.f. = 174-176°C

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,44 (s, 6 H), 4,76 (s, 2 H), 5,64 (s, 2 H), 7,12-7,22 (m, 2 H), 7,41 (t, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 12,81 (bs, 1 H).

Preparación del compuesto 8

Ácido 2-metil-2-[[1-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il)-1H-indazol-3-il]metoxi]propanoico

5 El producto se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6b), usando como material de partida ácido 2-metil-2-[[1-(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propanoico como material de partida, y 1-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno como reactivo.

10 El producto se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

P.f. = 132-134°C

15 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,60 (d, J = 2,15 Hz, 6 H), 1,84-2,02 (m, 1 H), 2,03-2,18 (m, 1 H), 2,23-2,46 (m, 2 H), 2,90 (dt, J = 16,50; 4,85 Hz, 1 H), 2,98-3,12 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 5,92 (dd, J = 8,83; 6,52 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,76 Hz, 1 H), 6,93-7,05 (m, 2 H), 7,08-7,32 (m, 4 H), 7,85 (d, J = 8,09 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 17

20 Ácido [[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]acético

17a) [1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

25 El producto se preparó vía el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), usando cloruro de 4-fluorobencilo como reactivo.

El producto se purificó mediante cristalización en hexano.

P.f. = 80-81°C

30 RMN ¹H CDCl₃, δ ppm): 3,4 (bs, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,7-7,5 (m, 7 H), 7,83 (d, J = 8,01 Hz, 1 H).

17b) ácido [[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]acético

35 Una suspensión que contiene [1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol (6 g; 0,022 moles), ácido bromoacético (4 g; 0,03 moles) y NaH al 50% (3 g; 0,066 moles) en THF (170 ml) se agitó a reflujo durante 72 horas. La reacción se detuvo entonces diluyendo con una suspensión con agua y hielo (300 ml) y lavando la fase acuosa con éter dietílico (3 x 150 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado. El sólido así formado se separó por filtración y se purificó mediante cristalización en isopropanol. Se obtuvieron así 4 g de ácido

40 [[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]acético.

P.f. = 135-136°C

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 4,10 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,08-7,21 (m, 3 H), 7,24-7,33 (m, 2 H), 7,40 (t, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 12,68 (bs, 1 H).

Preparación del compuesto 18

Ácido [[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]acético

50 18a) [1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol

El producto se preparó vía el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), usando cloruro de 2,4-diclorobencilo como reactivo.

55 El producto se purificó mediante cristalización en una mezcla 7/3 de etanol/agua.

P.f. = 105-106°C

60 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,0 (bs, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,58 (d, J = 8,36 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,34; 2,07 Hz, 1 H), 7,1-7,5 (m, 4 H), 7,84 (dt, J = 9,79; 1,12 Hz, 1 H).

18b) ácido [1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metoxi]acético

65 El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 17b), usando como material de partida [1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]metanol.

El producto se purificó mediante cristalización en isopropanol.

P.f. 144-145°C

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 4,10 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 6,86 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,19 (ddd, J = 8,05; 7,04; 0,82 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,42; 2,20 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, J = 8,32; 7,04; 1,10 Hz, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,91 (dt, J = 8,05; 0,91 Hz, 1 H), 12,68 (bs, 1 H).

10 Preparación del compuesto 19

Ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etoxi}acético

15 19a) 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol

A una disolución de NaOH (2,8 g; 0,07 moles) en etilenglicol (150 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió 1-bencil-3-clorometilindazol, preparado como se describe en el documento EP 0 382 276 (17,6 g; 0,07 moles). La disolución se calentó a 130°C durante 4 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió en agua (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla aproximadamente 1/1 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron así 13,8 g de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol.

25 P.f. 67-69°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,15 (bs, 1 H), 3,61-3,82 (m, 4 H), 4,97 (s, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 7,11-7,38 (m, 8 H), 7,81 (dt, J = 8,15; 0,97 Hz, 1 H).

30 19b) ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etoxi}acético

A una disolución de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol (11,28 g, 0,04 moles) en tetrahidrofurano seco (THF) (100 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio al 60% (1,6 g, 0,04 moles). La mezcla se calentó al punto de ebullición durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió lentamente una disolución de bromoacetato de etilo (7,4 g, 0,044 moles) en THF (7 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo durante otras 2 horas. La reacción se detuvo enfriando hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en NaOH 2N (100 ml), y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto se recogió en una disolución de NaOH (1,9 g, 0,045 moles) en una mezcla 1/1 de agua/etanol (160 ml). La mezcla se agitó entonces a reflujo durante 2 horas. La reacción se detuvo concentrando el disolvente a presión reducida, y el residuo se recogió en agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase alcalina se acidificó entonces con HCl concentrado, y el sólido formado se separó por filtración. El producto se purificó mediante cristalización doble en una mezcla 1/3 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron 5,8 g de ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etoxi}acético.

50 P.f. = 101-103°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,66-3,79 (m, 4H), 4,13 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 7,66 (bs, 1 H), 7,14-7,40 (m, 8 H), 7,84 (dt, J = 8,11; 0,99 Hz, 1 H).

55 Preparación del compuesto 20

Ácido 2-{2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etoxi}-2-metilpropanoico

A una mezcla de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etanol (35 g, 0,124 moles) y NaOH (63 g, 1,57 moles) en acetona (180 ml) y agua (1 ml), agitada a temperatura ambiente, se añadió lentamente una mezcla 1/1 de cloroformo/acetona (80 ml). Durante la adición, la temperatura se elevó hasta el punto de reflujo. Una vez que la adición estuvo terminada, el disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se recogió en agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido acético glacial, y después se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron 12,4 g de ácido 2-{2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]etoxi}-2-metilpropanoico.

P.f. = 94-95°C

5 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (s, 6 H), 3,56-3,63 (m, 2 H), 3,65-3,71 (m, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 7,13-7,39 (m, 8 H), 7,83 (dt, J = 8,05; 0,82 Hz, 1 H), 9,60 (bs, 1 H).

10 Preparación del compuesto 21

Ácido 2-{3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propoxi}-2-metilpropanoico

21a) 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propan-1-ol

15 A una disolución de NaOH (2,8 g; 0,07 moles) en 1,3-propanodiol (150 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió 1-bencil-3-clorometilindazol, preparado como se describe en el documento EP 0 382 276 (17,6 g; 0,07 moles). La disolución se calentó a 130°C durante 4 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió en agua (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla aproximadamente 1/1 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron así 10,5 g de 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propan-1-ol.

25 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,85 (q, J = 5,83 Hz, 2 H), 2,75 (bs, 1 H), 3,71 (t, J = 7,74 Hz, 4 H), 4,91 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 7,0-7,4 (m, 8 H), 7,80 (d, J = 7,77 Hz, 1 H).

21b) ácido 2-{3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propoxi}-2-metilpropanoico

30 El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 20, usando como material de partida 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propan-1-ol. El producto se purificó mediante cristalización doble en una mezcla 7/3 de hexano/acetato de etilo.

P.f. = 57-59°C

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,25 (s, 6 H), 1,72 (quint., J = 6,40 Hz, 2 H), 3,37 (t, J = 6,40 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 6,40 Hz, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 7,14 (ddd, J = 8,00; 7,00; 0,73 Hz, 1 H), 7,19-7,33 (m, 5 H), 7,38 (ddd, J = 8,37; 7,00; 0,91 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,79 (dt, J = 8,05; 0,91 Hz, 1 H), 12,46 (s, 1 H).

40 Preparación del compuesto 22

Ácido 2-{[1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metoxi}-2-metilpropanoico

45 22a) [1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metanol

El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 1a, usando cloruro de 4-metilbencilo como reactivo.

El producto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 5/1 de hexano/acetato de etilo.

50 P.f. = 90-92°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,24 (s, 3 H), 3,4 (bs, 1 H), 5,0 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,9-7,4 (m, 7 H), 7,79 (d, J = 7,84 Hz, 1 H).

55 22b) ácido 2-{[1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metoxi}-2-metilpropanoico

El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 1b), usando [1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metanol como reactivo.

60 El producto obtenido se purificó mediante cristalización en tolueno.

P.f. = 160-162°C.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,45 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 6,9-7,2 (m, 5 H), 7,37 (t, J = 6,98 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,32 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 23

Ácido 2-[(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

5 A una suspensión de ácido 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico (17,5 g; 0,054 moles) en ácido acético glacial (75 ml), agitada a alrededor de 10°C por medio de un baño calefactor, se añadió gota a gota una disolución de Br₂ (10 ml; 0,195 moles) en ácido acético glacial (75 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se vertió en agua (300 ml).
10 Entonces se añadió a la mezcla disolución de Na₂SO₃ saturada (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo.

Se obtuvieron 8 g de ácido 2-[(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico.

P.f. = 168-170°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61 (s, 6 H), 4,91 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 8,11 (bs, 1 H), 7,11-7,33 (m, 6 H), 7,40 (dd, J = 8,87; 1,74 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,83 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 24

Ácido 2-[(5-amino-1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

25 A una suspensión de ácido 2-metil-2-[(5-nitro-1-bencil-1H-indazol-3-il)-metoxi]-propanoico (compuesto 6) (5,6 g; 0,015 moles) en metanol (50 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió formiato de amonio (5,5 g; 0,087 moles), seguido de la adición muy lenta de paladio al 10% sobre carbón (1 g; 0,9 mmoles). Una vez que las adiciones estuvieron terminadas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se filtró, y la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua (100 ml), y la mezcla se neutralizó con ácido acético glacial. El sólido así formado se separó por filtración y se purificó mediante cristalización en una mezcla 1/1 de acetato de etilo/etanol.
30

Se obtuvieron así 3 g de ácido 2-metil-2-[(5-amino-1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propanoico.

P.f. = 172-173°C

RMN ¹H (DMSO-d₆+D₂O, δ ppm): 1,43 (s, 6 H), 4,64 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,0-8,0 (bm, 11 H).

Preparación del compuesto 25

Ácido {1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il}metoxi}acético

El producto se obtuvo vía el método descrito en el Ejemplo 17b, usando como material de partida [1-(4-cloro-2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]metanol.

El producto se purificó mediante cristalización en isopropanol.

P.f. = 144-146°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,34 (s, 3 H), 4,12 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 6,71 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 7,0-7,5 (m, 4 H), 7,62 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 7,69 Hz, 1 H).

Preparación del compuesto 29

Ácido 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

La preparación del producto 29 se realizó como se describió en la solicitud de patente EP 3 82 276.

Preparación del compuesto 33

Ácido {3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propoxi}acético

33a) 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propan-1-ol

65 A una disolución de NaOH (2,8 g; 0,07 moles) en 1,3-propanodiol (150 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió 1-bencil-3-clorometilindazol, preparado como se describe en el Ejemplo 2a del documento EP 382 276

(17,6 g; 0,07 moles). La disolución se calentó a 130°C durante 4 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió en agua (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla 1/1 de hexano/acetato de etilo. El producto se purificó mediante cristalización en una mezcla aproximadamente 1/1 de hexano/acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,85 (q, J = 5,83 Hz, 2 H), 2,75 (bs, 1 H), 3,71 (t, J = 7,74 Hz, 4 H), 4,91 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 7,0-7,4 (m, 8 H), 7,80 (d, J = 7,77 Hz, 1 H).

33b) ácido {3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propoxi}acético

A una disolución de 3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propan-1-ol (11,5 g, 0,04 moles) en tetrahidrofurano seco (THF) (100 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio al 60% (1,6 g, 0,04 moles). La mezcla se calentó al punto de ebullición durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió lentamente una disolución de bromoacetato de etilo (7,4 g, 0,044 moles) en THF (7 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo durante otras 2 horas. La reacción se detuvo enfriando hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en NaOH 2N (100 ml), y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto se recogió en una disolución de NaOH (1,9 g, 0,045 moles) en una mezcla 1/1 de agua/etanol (160 ml). La mezcla se agitó entonces a reflujo durante 2 horas. La reacción se detuvo concentrando el disolvente a presión reducida, y el residuo se recogió en agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase alcalina se acidificó entonces con HCl concentrado, y el sólido formado se separó por filtración. El producto se purificó mediante cristalización doble en una mezcla 1/3 de hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron así 5,5 g de ácido {3-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]propoxi}acético.

Preparación del compuesto 34

Ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropoxi}acético

34a) 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropan-1-ol

A una suspensión de LiAlH₄ (4,48 g; 0,118 moles) en éter dietílico (100 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió lentamente una disolución de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoato de metilo, preparado según el método descrito en el documento EP 0 382 276, (20 g; 0,06 moles) en éter dietílico (200 ml) y THF (50 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y la reacción se completó entonces añadiendo NaOH 10 N (20 ml) y agua (40 ml). El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo oleoso se purificó mediante destilación a 0,01 mmHg a 190°C. El producto sólido así obtenido se cristalizó en isopropanol.

Se obtuvieron así 11 g de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropan-1-ol.

P.f. = 52-53°C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,34 (s, 6 H), 2,50 (bs, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 7,14 (ddd, J = 8,04; 6,21; 1,68 Hz, 1 H), 7,17-7,38 (m, 7 H), 7,78 (dt, J = 8,08; 1,00 Hz, 1 H).

34b) ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropoxi}acético

A una disolución de 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropan-1-ol (11,0 g, 0,04 moles) en tetrahidrofurano seco (THF) (100 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio al 60% (1,6 g, 0,04 moles). La mezcla se calentó a la temperatura de ebullición durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió lentamente una disolución de bromoacetato de etilo (7,4 g, 0,044 moles) en THF (7 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo durante otras 2 horas. La reacción se detuvo enfriando hasta la temperatura ambiente y separando por evaporación el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en NaOH 2N (100 ml), y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida.

El residuo bruto se recogió en una disolución de NaOH (1,9 g, 0,045 moles) en una mezcla 1/1 de agua/etanol (160 ml). La mezcla se agitó entonces a reflujo durante 2 horas. La reacción se detuvo concentrando el disolvente a presión reducida, y el residuo se recogió en agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase alcalina se acidificó entonces con HCl concentrado, y el sólido formado se separó por filtración. El producto se purificó mediante cristalización doble en una mezcla 1/2 de hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron así 4,6 g de ácido {2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropoxi}acético.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia, no parte de la invención)Análisis de la expresión génica de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos

5 Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de MCP-1 mediante células MonoMac6 estimuladas con lipopolisacárido (LPS). Las células se colocaron en placas de 96 pocillos, a una concentración de 50000 células/pocillo. Los compuestos se ensayaron a la concentración soluble máxima dada en la Tabla 1 (en el intervalo de 30-300 μ M), y se incubaron durante una hora. Las células se estimularon entonces con LPS (100 ng/ml) durante 4 horas.

15 El ARN total se extrajo del pelete celular usando un minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió de forma inversa con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems), y el ADNc obtenido se usó para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos usando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), aplicando el siguiente perfil de temperaturas: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos a 95°C durante 15 segundos y 60°C durante un minuto. Para la amplificación, se usó un conjunto de cebadores y sonda específico para MCP-1 humana (Applied Biosystems, RefSeq NM_002982.3). Como control interno de las muestras con fines de normalización, se usó, en pocillos separados, un conjunto de cebadores y sonda para β -actina. Una vez tuvo lugar la reacción, los datos de la fluorescencia se analizaron usando el programa de ordenador ABI Prism 7000 SDS, calculando el ciclo umbral (Ct) para cada muestra y realizando subsiguientemente una cuantificación relativa vía el método $\Delta\Delta$ Ct.

Los resultados obtenidos, expresados como porcentaje de inhibición, se cotejan en la Tabla 1 a continuación.

25 Tabla 1

Nº	% de inhibición	[μ M]
1	57	300
3	65	300
4	26	150
6	95	150
17	26	300
20	29	300
21	61	300

30 Como se muestra por los resultados obtenidos y dados en la Tabla 1, los compuestos fueron capaces de inhibir significativamente la expresión, inducida por LPS, de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción en los niveles de ARNm específico de entre 26% y 95%.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia, no parte de la invención)Medida de la producción de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos

35 Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de la proteína MCP-1 mediante células MonoMac6 estimuladas con lipopolisacárido (LPS). Las células se colocaron en placas de 96 pocillos, a una concentración de 50000 células/pocillo. Los compuestos se ensayaron a la concentración soluble máxima dada en la Tabla 2 (en el intervalo de 30-300 μ M), y se incubaron durante una hora. Las células se estimularon entonces con LPS (100 ng/ml) durante 20 horas.

La cantidad de MCP-1 producida se midió en los sobrenadantes, diluidos adecuadamente con tampón, mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) usando un kit comercial (ELISA MCP-1/JE, R&D Systems).

45 Los resultados obtenidos, expresados como porcentaje de inhibición, se cotejan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Nº	% de inhibición	[μ M]
1	80	300
2	66	300
3	83	300
4	54	150
5	82	150
6	100	150
7	29	30

8	77	150
17	39	300
18	35	30
19	63	300
20	73	300
21	88	300
22	37	150

Como se muestra por los resultados obtenidos y dados en la Tabla 2, los compuestos fueron capaces de inhibir significativamente la expresión, inducida por LPS, de MCP-1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción en los niveles de proteína producida de entre 29% y 100%.

5

Ejemplo 3

Análisis de la expresión génica de CX3CR1 en una estirpe de monocitos humanos

10 Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de CX3CR1 mediante células MonoMac6 estimuladas con lipopolisacárido (LPS). Las células se colocaron en placas de 96 pocillos, a una concentración de 50000 células/pocillo. Los compuestos se ensayaron a la concentración soluble máxima dada en la Tabla 3 (en el intervalo de 30-300 μ M), y se incubaron durante una hora. Las células se estimularon entonces con LPS (100 ng/ml) durante 20 horas.

15

El ARN total se extrajo del pelete celular usando un minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió de forma inversa con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems), y el ADNc obtenido se usó para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos usando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), aplicando el siguiente perfil de temperaturas: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos a 95°C durante 15 segundos y 60°C durante un minuto. Para la amplificación, se usó un conjunto de cebadores y sonda específico para CX3CR1 humano (Applied Biosystems, RefSeq NM_001337.3). Como control interno de las muestras con fines de normalización, se usó, en pocillos separados, un conjunto de cebadores y sonda para β -actina. Una vez tuvo lugar la reacción, los datos de la fluorescencia se analizaron usando el programa de ordenador ABI Prism 7000 SDS, calculando el ciclo umbral (Ct) para cada muestra y realizando subsiguientemente una cuantificación relativa vía el método $\Delta\Delta$ Ct.

20

25

Los resultados obtenidos, expresados como porcentaje de inhibición, se cotejan en la Tabla 3 a continuación.

30 Tabla 3

Nº	% de inhibición	[μ M]
1	97	300
3	99	300
4	87	150
6	98	150
7	85	30
17	90	300
20	89	300
21	97	300
29	75	300

35

Como se muestra por los resultados obtenidos y dados en la Tabla 3, los compuestos fueron capaces de inhibir significativamente la expresión, inducida por LPS, de CX3CR1 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción en los niveles de ARNm específico de entre 75% y 99%.

Ejemplo 4

Análisis de la expresión génica de p40 en una estirpe de monocitos humanos

40

Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de p40 mediante células MonoMac6 estimuladas con lipopolisacárido (LPS). Las células se colocaron en placas de 96 pocillos, a una concentración de 50000 células/pocillo. Los compuestos se ensayaron a la concentración soluble máxima dada en la Tabla 4 (en el intervalo de 30-300 μ M), y se incubaron durante una hora. Las células se estimularon entonces con LPS (100 ng/ml) durante 4 horas.

45

El ARN total se extrajo del pelete celular usando un minikit RNeasy (Qiagen), se transcribió de forma inversa con el kit de síntesis de reactivos de transcripción inversa TaqMan (Applied Biosystems), y el ADNc obtenido se usó

para la reacción de PCR en tiempo real. La amplificación se obtuvo en placas de 96 pocillos usando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Applied Biosystems), aplicando el siguiente perfil de temperaturas: 50°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 45 ciclos a 95°C durante 15 segundos y 60°C durante un minuto. Para la amplificación, se usó un conjunto de cebadores y sonda específico para p40 humana (Applied Biosystems, RefSeq NM_002187.2). Como control interno de las muestras con fines de normalización, se usó, en pocillos separados, un conjunto de cebadores y sonda para β -actina. Una vez tuvo lugar la reacción, los datos de la fluorescencia se analizaron usando el programa de ordenador ABI Prism 7000 SDS, calculando el ciclo umbral (Ct) para cada muestra y realizando subsiguientemente una cuantificación relativa vía el método $\Delta\Delta C_t$.

5

10 Los resultados obtenidos, expresados como porcentaje de inhibición, se cotejan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

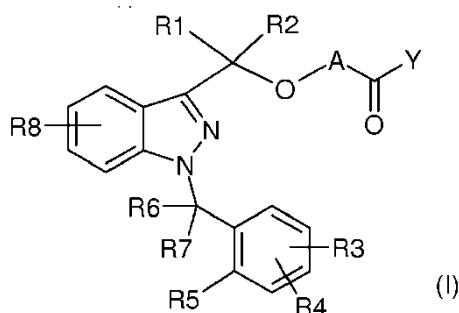
Nº	% de inhibición	[μ M]
1	50	300
3	64	300
4	48	150
7	47	30
17	61	300
20	58	300
21	50	300
29	57	300

15

Como se muestra por los resultados obtenidos y dados en la Tabla 4, los compuestos fueron capaces de inhibir significativamente la expresión, inducida por LPS, de p40 en una estirpe de monocitos humanos, y mostraron una reducción en los niveles de ARNm específico de entre 47% y 64%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

en la que:

A puede ser $-X_1-$ o $-X_1-OC(R_9)(R_{10})-$, en los que

10

X_1 puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, y

15

R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

Y es OH

20

R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

25

R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, $-CN$, $-CONR'R''$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_2R'$, nitro y trifluorometilo; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

30

R_5 puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, $-OH$, $-N(R')(R'')$, $-N(R')COR''$, nitro y trifluorometilo, o R_5 junto con uno de entre R_6 y R_7 forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono; con R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

35

R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o juntos forman un grupo $C=O$, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono,

40

con la condición de que cuando Y sea $-OH$, A sea diferente de un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o alternativamente por lo menos uno de los grupos de R_1 a R_8 es diferente de hidrógeno.

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que X_1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono o uno o más grupos alcoxi que tienen 1 o 2 átomos de carbono.

50

3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que X_1 se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 o un grupo $C(CH_3)_2$, y R_9 y R_{10} , que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son hidrógeno o un grupo CH_3 .

55

4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que el resto A se selecciona de entre el grupo que comprende un grupo CH_2 , un grupo CH_2CH_2 , un grupo $C(CH_3)_2$, un grupo $CH_2CH_2OCH_2$, un grupo $CH_2CH_2OC(CH_3)_2$ y un grupo $CH_2CH_2CH_2OC(CH_3)_2$.

55

5. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser idénticos o diferentes

- entre sí, se seleccionan de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de Br, Cl o F, un grupo OH, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo N(R')(R'') o -N(R')COR'', -CN, -CONR'R'', -SO₂NR'R'', -SO₂R', con R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representados por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 5
6. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R₅ se selecciona de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo OH, o R₅, junto con uno de entre R₆ y R₇, forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono.
- 10
7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R₆ y R₇, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, se seleccionan de entre el grupo que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o juntos forman un grupo C=O, o uno de entre R₆ y R₇, junto con R₅, forma un anillo que tiene 5 o 6 átomos de carbono.
- 15
8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición con ácidos o bases orgánicos o minerales fisiológicamente aceptables.
- 25
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que dichos ácidos fisiológicamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.
- 30
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que dichas bases fisiológicamente aceptables se seleccionan de entre el grupo que comprende hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietyl)piperidina, N-(2-hidroxietyl)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.
- 35
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que dicho éster farmacéuticamente aceptable está formado con ácidos orgánicos o alcoholes fisiológicamente aceptables.
- 40
13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada por que dicha composición contiene un estereoisómero o un enantiómero del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o una mezcla de los mismos.
- 45
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizada por que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que comprende agentes deslizantes, aglutinantes, disgregantes, cargas, diluyentes, aromatizantes, colorantes, fluidificantes, lubricantes, agentes conservantes, humectantes, absorbentes y edulcorantes.
- 50
15. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7, para su utilización en el tratamiento de enfermedades basadas en la expresión de CX3CR1 y p40 seleccionadas de entre el grupo que comprende nefropatía diabética, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, trastornos coronarios, restenosis, infarto de miocardio, angina, lupus eritematoso, psoriasis, y diabetes tipo II.